Aus der Universitäts - Frauenklinik Würzburg
Direktor: Prof. Dr.med. K. B u r g e r

QUANTITATIV-CHEMISCHE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE OESTRON/OESTRADIOL-AUSSCHEIDUNG IM HARN WÄHREND DER SPÄTSCHWANGERSCHAFT, UNTER DER GEBURT UND IM FRÜHWOCHENBETT

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät
der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Elmar Krekeler
aus Minden/Westfalen

Würzburg 1957

Aus der Universitäts - Frauenklinik Würzburg
Direktor: Prof. Dr.med. K. B u r g e r

QUANTITATIV-CHEMISCHE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE OESTRON/OESTRADIOL-AUSSCHEIDUNG IM HARN WÄHREND DER SPÄTSCHWANGERSCHAFT, UNTER DER GEBURT UND IM FRÜHWOCHENBETT

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät
der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Elmar Krekeler
aus Minden/Westfalen

Würzburg 1957

Referent: Professor Dr.med. Karl B u r g e r

Tag der mündl. Prüfung:
21. Juli 1957.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	Einleitung	
	Kurzer Überblick über bisherige Untersuchungen zur quantitativen Oestrogenbestimmung im Harn mit biologischen und chemischen Methoden	1
II.	Hauptteil	
	1. Literaturergebnisse der experimentellen Forschung über die Physiologie der Oestrogene während der Schwangerschaft, der Geburt und im Wochenbett	3
	2. Eigene Untersuchungen	6
	a. Fragestellung	7
	b. Methodik	9
	c. Eigene Geburtsfälle	12
	d. Besprechung der Ergebnisse im Zusammenhang mit denen anderer Autoren	37
III.	Zusammenfassung	47
IV.	Literaturverzeichnis	I

I.

KURZER ÜBERBLICK ÜBER BISHERIGE UNTERSUCHUNGEN ZUR QUANTITATIVEN OESTROGENBESTIMMUNG IM HARN MIT BIOLOGISCHEN UND CHEMISCHEN METHODEN

Seitdem ZONDEK im Harn schwangerer Frauen eine brunsterregende Substanz nachgewiesen und damit eine reichhaltige Quelle für die Reindarstellung der Oestrogene Oestron und Oestriol erschlossen hatte (BUTENANDT; DOISY; DINGEMANSE; LAQUEUR), wurde von vielen Seiten versucht, mit Hilfe des biologischen Testes nach ALLAN und DOISY die Höhe der Hormonausscheidung festzustellen, um auf diesem Weg die Funktion und Bedeutung der Oestrogensteroide unter anderem für die Schwangerschaft, die Geburt und das Wochenbett aufzuklären (BRINDEAU und HINGLAIS; DINGEMANSE und LAQUEUR; EFFKEMANN; EICHENBERGER; GLIMM und WADEHN; HAIN; KOLLER und LEUTHARDT; MALLOW; NIEDERHOFER und PUCK; RUNGE und Mitarbeiter; SIEBKE; STREIT; TSUTSOLOPULOS; WATTENWYL und WESPI; WENNER).

Einige dieser Untersuchungen haben heute nur noch historisches Interesse, da sie mit unzureichenden Extraktionsverfahren durchgeführt wurden (ZONDEK; DINGEMANSE und LAQUEUR; SIEBKE) und darum, wie wir jetzt wissen, viel zu kleine Oestrogenwerte ermittelt wurden. Andere Autoren berufen sich auf eine sehr geringe Zahl von Fällen (RUNGE; BRINDEAU und HINGLAIS) oder auf zu wenig Untersuchungen pro Fall (GLIMM und WADEHN; HAIN; NIEDERHOFER und PUCK). Allen diesen Untersuchungen aber haften außerdem die Fehler der biologischen Testmethoden an, auf die verschiedene Autoren besonders in der letzten Zeit hingewiesen haben (DICZFALUSY; OBERSTE-LEHN; BREITNER). Man kann zudem die damals erhaltenen Werte nur sehr schwer miteinander vergleichen, da sie unterschiedlich in Ratten-, Mäuse-

oder internationalen Einheiten angegeben sind (ALLAN und DOISY; BREITNER; DICZFALUSY; SCHOELLER, DOHRN und HOHLWEG).

Immerhin wurden auf Grund der mit biologischen Tests durchgeführten Untersuchungen Schlüsse gezogen, deren Gültigkeit mit neuen, verbesserten Methoden bestätigt werden muß.

Nachdem KOBER 1931 eine Möglichkeit geschaffen hatte, die Oestrogene chemisch nachzuweisen, indem er fand, daß diese mit starken Säuren eine grünlich gelbe fluoreszierende Farbe ergeben, versuchte man, auf diesem Weg zu vergleichbaren quantitativen Ergebnissen über die Oestrogenausscheidung beim Menschen zu kommen. Bisher liegen wohl schon eine Anzahl Veröffentlichungen über Modifikationen der KOBER-Methode (BACHMAN und PETTIT; COHEN, H.; BATES, COHEN, S.L. und MARRIAN; JAYLE, CREPY und JUDAS; SALTER; STIMMEL; VENNING, EVELYN, HARKNESS und BROWNE) und auch über andere Farbreaktionen (DEVIS und DEVIS; PINCUS und ZAHL; SCHMULOVITZ und WYLIE; SZEGO und SAMUELS; TALBOT et al.) zur Oestrogendarstellung im Harn vor. Mit der praktischen Anwendung jedoch, nämlich mit der quantitativen Bestimmung der oestrogenen Steroide im Schwangerenharn, haben sich nur relativ wenige Autoren beschäftigt (BRADSHAW und JESSOP; BREITNER; COHEN und MARRIAN; EICHENBERGER; BACHMAN). Heutzutage wird gefordert, alle diesbezüglichen Untersuchungen mit chemischen und auf ihre Zuverlässigkeit geprüften Methoden durchzuführen. Die ermittelten Oestrogenwerte sind in Gamma anzugeben und die Höhe der Ausscheidung soll nicht pro Liter, sondern pro 24-std.Urin errechnet werden.

Wenn bislang erst wenige Publikationen über quantitativ-chemische Bestimmungen der Oestrogenausscheidung beim Menschen vorliegen, so mag das zum Teil darin begründet sein, daß theoretisch-wissenschaftliche Laboratorien im allgemeinen wohl über die erforderlichen Geräte wie BECKMANN-Spektralphotometer oder UNICAM-Spektrophotometer verfügen, daß es ihnen aber oft an Gelegenheit mangelt, die notwendigen Fälle zu untersuchen. Geburtshilflichen Kliniken dagegen fehlt häufig ein entsprechendes optisches Labor mit hochwertigen Instrumenten, um Oestrogenbestimmungen bei ihren Patientinnen durchführen zu können.

Wir stellten uns nun die Aufgabe, mit den Mitteln eines Kliniklabors, das nicht speziell auf Hormonforschung eingestellt ist, Bestimmungen über die Höhe der Oestrogenausscheidung im Harn während der Schwangerschaft, der Geburt und im Wochenbett durchzuführen.

II.

1. LITERATURERGEBNISSE DER EXPERIMENTELLEN FORSCHUNG ÜBER DIE PHYSIOLOGIE DER OESTROGENE WÄHREND DER SCHWANGERSCHAFT, DER GEBURT UND IM WOCHENBETT

Das Oestradiol stellt das eigentliche genuine Follikelhormon dar. Beim Oestron und Oestriol handelt es sich höchstwahrscheinlich um Stoffwechselprodukte, die im Harn in wasserlöslicher Form als Glukuronsäure- und Schwefelsäure-ester ausgeschieden werden (BUTENANDT und HOFSTETTER; COHEN und ODELL).

Die Produktionsstätte des Follikelhormons während des normalen Zyklus ist das Ovar, das auch in der Schwangerschaft bis zur Ausbildung der Placenta diese Funktion beibehält. Später übernimmt diese unter anderem auch die Produktion der Oestrogene und wird damit zu einer innersekretorischen Drüse (EHRHARDT). Vom dritten Graviditätsmonat an ruft eine Exstirpation beider Ovarien keine Störung der normalen Schwangerschaft mehr hervor (ABDERHALDEN; BRINDEAU, H.HINGLAIS und M.HINGLAIS; HART und COLE).

Das Follikelhormon ist ein Wachstumshormon, dessen genitale Wirkung sich auf das proliferative Wachstum der Gewebe (Uterus, Tube, Vagina) erstreckt. Die Gebärmutter antwortet auf Follikelhormonreiz mit einer Proliferation ihrer Schleimhaut, mit einem echten Wachstum der Muskulatur, mit Vermehrung der Zwischensubstanz und dadurch mit einer Gewichtszunahme (VARANGOT; CLAUBERG; KNEER). Der Glykogengehalt der Uterusmuskulatur ist gesteigert (WALAAS). Am gesamten Genitale der Frau

bewirken die Follikelhormone eine Hyperämie (CLAUBERG; RUPP). Die Eileiter als Ganzes reagieren auf Oestrogensteroide mit einem Wachstum (CLAUBERG) und mit einer Steigerung ihrer Kontraktilität (BINDER). Die Tubenschleimhaut wird durch sie zur Proliferation angeregt (CAFFIER).

Von verschiedenen Autoren ist das Follikelhormon für den Eintritt der Wehen verantwortlich gemacht worden. Es soll sich dabei um eine Sensibilisierung der Gebärmuttermuskulatur für den oxytocischen Faktor des Hypophysenhinterlappens handeln (DRUCKREY und BACHMANN; GRAVES; KNEER; KRAUL und SIMON; TSCHAIKOWSKY; WAEGELI). NAGEL und DONNET glauben, daß ein bestimmter Titer des Follikelhormons im Serum für die Ansprechbarkeit der Uterusmuskulatur auf Oxytocin erforderlich sei. Andere Untersucher dagegen halten nicht die Höhe des Follikelhormonspiegels für ausschlaggebend für den Eintritt der Wehen, sondern die Dauer der Einwirkung der Oestrogene (ROBSON; SIEVERS und SCHENZ). KNEER wiederum ist der Ansicht, daß die Oestrogene während der Gravidität wohl einen Wachstumsreiz auf den Uterus ausüben, daß aber in dieser Zeit auf Oxytocin keine Kontraktion der Gebärmutter erfolgt. Erst nach Wegfall dieses Wachstumsimpulses durch das Absinken des Oestrogenspiegels im Blut macht sich die Kontraktionsbereitschaft des Uterus bemerkbar. TAPFER dagegen ist ganz anderer Meinung. Er glaubt nämlich, daß bei fehlender oder geringer Follikelhormoneinwirkung ein Uterus nicht die Kraft zu r h y t h m i s c h e r Tätigkeit aufbringt, sondern durch Hypophysenhinterlappenhormon nur in einen t e t a n i s c h e n Zustand versetzt wird. Erst ein gewisser Follikelhormonspiegel verleiht ihm vielmehr die Fähigkeit, auf den oxytocischen Reiz mit r h y t h m i s c h e r Kontraktionen zu antworten.

Einige Autoren haben durch hohe Oestrogengaben Wehen bei Laboratoriumstieren hervorrufen können (WOBKER; REYNOLDS; KALKSCHMIDT). TAPFER berichtet, daß bei lebender Frucht selbst mit sehr hohen Dosen Follikelhormon kein Abort hervorzurufen sei. Er führt dies auf einen chemisch nicht definierten Hemmstoff zurück, der in der Thymus und der Leber der Frucht gebildet wird. Bei abgestorbenem Foeten soll dagegen nach diesem Autor sowohl in der ersten wie auch in der zweiten Hälfte der

Schwangerschaft durch 10-tägige reichliche Oestrogenzufuhr ein Fruchtabgang zu erreichen sein. Dieselbe Beobachtung machten auch schon früher ROBINSON, DATROW und JEFFCOAT. BUSCHBECK berichtet, daß zu einer Unterbrechung der normalen Schwangerschaft bei Mensch und Tier selbst höchste Oestrogendosen nicht ausreichen. Er fand bei schwangeren Frauen nach sehr hohen Gaben von Progynon keine Störung der Gravidität und auch keine Sensibilisierung für das Hypophysenhinterlappenhormon Oxytocin.

FROEWIS nimmt an, daß eine ganz bestimmte, noch unbekannte Korrelation aller Wehenhemm- und Förderstoffe notwendig ist, um über eine hormonal-nervöse Steuerung die Geburt zur Auslösung zu bringen und in Gang zu halten.

Durch den hohen Oestrogenspiegel während der Gravidität wird auch der übrige Organismus der Schwangeren auf die Geburt vorbereitet. Die Oestrogene haben nämlich eine weiterstellende Wirkung auf den Geburtskanal, besonders auf die Gelenke und Bänder des kleinen Beckens (CLAUBERG). Die Symphyse wird stark verbreitert (SUTRO und POMERANTZ). v.MASSENBACH erzeugte durch Injektion von Follikelhormon bei Meerschweinchen eine Auflokkerung der Symphyse und konnte diese röntgenologisch nachweisen. CRETIN und HAINES sahen ähnliche Veränderungen an der Symphyse bei kastrierten Mäusen nach Implantaten von Oestrogenen in die Nähe der Symphyse. TAPFER berichtet über eine Erweiterung der Symphyse auf das Doppelte bei einer Schwangeren mit rachitisch engem Becken.

Während der Schwangerschaft bewirken die Oestrogene mit Progesteron zusammen auch den Aufbau der Milchdrüse zur Vorbereitung auf die Laktation (AMMON und DIERSCHERL; FAUVET; GARDNER; SCHOELLER und DOHRN). Dabei ist das Follikelhormon für den Aufbau der Drüsenausführungsgänge (SILVER; WIEGAND) und das Progesteron für die Ausbildung des sezernierenden Gewebes (FAUVET; HEROLD und EFFKEMANN) verantwortlich. Die Oestrogene stellen einen Hemmungsfaktor für die Ausscheidung des Prolactins aus der Hypophyse dar (ABDERHALDEN; CAFFIER). Nach dem Absinken des Oestrogenspiegels im Anschluß an die Geburt fällt dieser Hemmungsfaktor fort, und die Milchsekretion kommt unter dem Einfluß des Prolactins in Gang. Nach G.LEHMANN ist die un-

mittelbare Ursache der Laktation das Verschwinden der Oestrogene aus dem Blut. Für das Ingangkommen der Milchsekretion sind demnach hormonelle Faktoren ausschlaggebend, während für die Aufrechterhaltung mechanische Faktoren von Bedeutung sind.

Die Laktation kann durch Oestrogene unterdrückt werden. Je früher man nach der Geburt mit der Verabreichung von Follikelhormon beginnt, um so erfolgreicher ist man beim Abstillen, da man dann noch in das Stadium der hormonellen Beeinflussung der Laktation kommt (CAFFIER; HEROLD, KASTENDIEK; G.LEHMANN; SCHACHTER; WENNER).

Eine neuerliche Gravidität stört eine in Gang befindliche Laktation nicht (FAUVET).

Nach FOSS kann bei einer Galaktorrhoe, die in jedem Lebensalter auftreten kann, unter anderem auch ein Oestrogenmangel die Ursache sein.

Insgesamt erkennt man aus den bisherigen Darlegungen schon, daß die oestrogenen Steroidhormone eine wesentliche Bedeutung für die Gestation haben. Wir führten deshalb bei einer Anzahl von Patientinnen unserer Klinik laufende Untersuchungen des Oestrogenspiegels im Harn kurz vor, während und nach der Geburt durch, um zu sehen, ob zwischen der Oestrogenausscheidung und dem klinischen Verlauf bestimmte Beziehungen bestehen, was von einigen Autoren angenommen wird. Auf die Befunde anderer Untersucher mit gleicher oder ähnlicher Fragestellung werden wir im Zusammenhang mit unseren eigenen Ergebnissen eingehen.

2. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Es wurden Oestrogenbestimmungen nach einer noch zu beschreibenden Methode aus dem Harn bei 12 Schwangeren durchgeführt, die unsere Klinik aufsuchten. Die Frauen standen verschieden lange Zeit in unserer Behandlung, nämlich von 8 Wochen (Fall 1) ante part. bis allgemein 7 Tage post part.

In allen Fällen wurde möglichst exakt der 24-Stunden-Harn gesammelt und gemessen, und von diesem wurden jeweils nach gutem Durchschütteln 100 bzw. 200 ml zur Hormonbestimmung entnommen. Der Urin wurde mäßig angesäuert (mit 25%iger HCl), im Kühlschrank aufbewahrt und innerhalb von längstens 48 Std. untersucht.

Wir waren bestrebt, täglich zu untersuchen, um den Kurvenverlauf der Ausscheidung möglichst genau darzustellen und um den Zeitpunkt der Geburt zu fassen. Doch war uns dies nicht immer möglich, da wir jeden Wert, der nicht auf die Tagesmenge Urin bezogen werden konnte, fallen lassen mußten.

In zwei Fällen (Fall 9 und 10) stand uns kurz vor der Geburt nur einmal Urin zur Verfügung, doch wurde dann im Wochenbett weiter untersucht. Wir glauben, auch über diese Bestimmungen berichten zu dürfen, da auch BREITNER in seiner Arbeit u.a. einen solchen Fall mitteilt.

Im Fall 7 und 8 haben wir auch kleinere Urinportionen während der Geburt untersucht, da die Meinungen über das Verhalten der Oestrogenausscheidung sub partu zum Teil sehr auseinandergehen. In diesen Fällen haben wir die Hormonmengen verständlicherweise nicht auf den 24-Std.-Harn, sondern auf einen Liter bezogen. Man begeht dabei wohl kaum einen zu großen Fehler, da sub partu im allgemeinen innerhalb von 24 Stunden ca. 1000 ml Urin ausgeschieden werden.

a. Fragestellung

Im einzelnen interessierten uns bei unseren Untersuchungen folgende Fragen:

1. Höhe und Verhalten der Oestrogenausscheidung im Harn in den letzten Wochen und Tagen vor der Geburt. Die bisherigen Untersucher haben zum Teil sehr stark abweichende Urinoestrogenmengen zu dieser Zeit gefunden (KOLLER und LEUTHARDT, WENNER u.a.).
2. Gibt es einen unteren Grenzwert der Hormonausscheidung in den letzten Wochen der normalen Schwangerschaft (nach

v.WATTENWYL und WESPI soll ein solcher bestehen) und weist ein Oestrogensturz in der letzten Zeit der Schwangerschaft auf eine Gefährdung der Frucht hin, wie es EICHENBERGER und KÄSER annehmen?

3. Besteht eine Relation zwischen Wehenbeginn und Oestrogenausscheidung ? Nach WENNER wird ein maximaler Follikelhormonanstieg erst während der Geburt erreicht. BRADSHAW und JESSOP glauben, daß es 48-24 Stunden vor Wehenbeginn zu einem Abfall des Oestrogenspiegels kommt, wobei der Sturz am letzten Tage vor der Geburt significant sein soll.

4. Läßt die Höhe der Oestrogenausscheidung im Harn kurze Zeit ante partum einen Rückschluß auf die Qualität der zu erwartenden Wehen und die voraussichtliche Dauer der Geburt zu? Von W.MEYER wurde diese Frage verneint.

5. Ist ein Zusammenhang zwischen der Größe der Placenta, des Kindes, sowie dessen Geschlecht einerseits und dem Oestrogenspiegel des mütterlichen Urins andererseits vorhanden, wie es KOLLER für möglich hält?

6. Wie verhält sich die Oestrogenausscheidung im Wochenbett? Die Angaben der Untersucher differieren sehr. BREITNER gibt an, daß nach der Geburt zwar ein starker Abfall der Oestrogene im Harn erfolgt, daß aber im weiteren Verlauf des Wochenbettes keine weitere Tendenz zum Fallen beobachtet wurde. Bei den Fällen von BRADSHAW und JESSOP läßt sich eine solche Tendenz klar erkennen.

7. Ist ein Verhältnis zwischen der Höhe der Harnoestrogene und der Stilleistung der Wöchnerin vorhanden? Nach G.LEHMANN ist die Stärke des Milcheinschusses und die Zeit proportional der ausgeschiedenen Oestrogenmenge.

8. Ist in Fällen von echter Übertragung das Verhalten der Harnoestrogene ein anderes als bei einer Geburt ad terminum? EFFKEMANN fand bei 12 Fällen von Übertragung von 12 bis 21 Tagen die Ausscheidung erniedrigt. WENNER dagegen konnte keine Senkung beobachten.

b. Methodik

Zur Hydrolyse und Extraktion der Harnoestrogene bedienten wir uns eines Verfahrens, das ursprünglich von BACHMAN und PETTIT 1941 angegeben, später von JAILER (1948) und 1952 von BREITNER nochmals abgewandelt wurde. Die Follikelhormone können dabei getrennt werden in Oestron/Oestradiol und Oestriol. Auf die Auswertung der Oestriolphase haben wir verzichtet, da verschiedene Autoren (DINGEMANSE, LAQUEUR und MÜHLBOCK; BREITNER) übereinstimmend zwischen Oestron/Oestradiol und Oestriol ein ziemlich konstantes Verhältnis 1:10 gefunden haben. Die Ausscheidungskurve des Oestron/Oestradiol hat demnach denselben Verlauf wie die der Gesamtoestrogene.

Die Färbung der Endlösung wurde nach der Methode von COHEN und BATES durchgeführt, die eine Weiterentwicklung der bekannten KOBER-Reaktion darstellt.

Über Einzelheiten des Verfahrens, wie Fehlerbreite, Leerversuche usw. wird in einer anderen Dissertation unserer Klinik berichtet (STENGELE).

Die Messung der Extinktionswerte wurde mit einem Elektrocolorimeter nach B. Lange, Berlin, unter Benutzung des Filters V G 9 mit einem Absorptionsmaximum bei 5100 Å vorgenommen.

Durch Nebenschaltung eines Multiflexgalvanometers konnte die Genauigkeit der Messung noch wesentlich gesteigert werden.

Zur Aufstellung der erforderlichen Eichkurven bedienten wir uns der Reinsubstanzen "Oestron" (SCHERING) und "Oestradiol" (SCHERING).

Von Bedeutung ist in diesem Zusammenhang ein Vergleich der Eichkurven von Oestron und Oestradiol. Beide zeigen in unserem Meßbereich nur eine sehr geringe Differenz auf. Wir haben uns deshalb bei unseren Berechnungen, wie es auch BRADSHAW und JESSOP taten, auf die Eichkurve von Oestron bezogen. Oestradiol spielt, obwohl es das genuine Follikelhormon darstellt,

bei der Oestrogenbestimmung im Urin nur eine unwesentliche Rolle, da es, wie BACHMAN; SMITH und SMITH; WINTERSTEINER, SCHWENK und WHITMAN zeigen konnten, im Harn fast gar nicht ausgeschieden wird.

Hydrolyse, Extraktion, Färbung

A. Hydrolyse

100 ml Harn werden mit 10 ml konzentrierter HCl angesäuert und für 7 min. im kochenden Wasserbad hydrolisiert. Sofort abkühlen zur Unterbrechung der Hydrolyse!

Eine Hydrolyse ist erforderlich, da die Harnoestrogene unter normalen Verhältnissen fast nur in gebundener Form ausgeschieden werden (DICZFALUSY), und zwar als Glukuronsäure- und Schwefelsäureester (COHEN und ODELL; BUTENANDT und HOFSTETTER) und als solche wohl wasser-, aber nicht in organischen Lösungsmitteln löslich sind.

B. Extraktion

1. Der hydrolisierte Harn wird im Schütteltrichter mit Kochsalz abgesättigt und dann
2. dreimal mit thiophenfreiem Benzol (50, 30, 20 ml) extrahiert.
3. Vereinigung der Benzolphasen und Waschen mit 50 ml Aqua dest., zweimal mit 50 ml 9 % Sodalösung und nochmals mit 50 ml Aqua dest.
4. Viermalige Extraktion des Benzols mit 2n NaOH (50, 30, 20, 20 ml).
5. Die Natronlaugefraktionen werden vereinigt und mit 35 ml HCl auf etwa pH 2,5 angesäuert.
6. Nun wiederum Extraktion mit thiophenfreiem Benzol (40, 30, 20 ml).
7. Waschen des Benzols mit Aqua dest., 9 %iger Sodalösung, Aqua dest. (je 30 ml).

8. Trocknen des Benzols mit Natr.sulfur.sicc.purissimum.

9. Abdampfen des Benzols im Vacuum bis zur Trockne.

10. Aufnehmen des Rückstandes in 1 ml 96 % reinem Alkohol.

Waren nur geringe Oestrogenmengen zu erwarten (z.B. im Wochenbett), so gingen wir anstatt von 100 ml von 200 ml Urin aus (von der gesammelten, gut durchmischten 24-Std.-Menge). Selbstverständlich mußten dann auch die Mengen der zu verwendenden Reagenzien verdoppelt werden.

C. Färbung

1. Abpipettieren von 0,4 ml der alkoholischen Lösung und Zugabe von 2 ml konz.Schwefelsäure (1,84 Merck) im Eisbad.

2. Erhitzen im Wasserbad (100^{o}) für 6 min. Sofort abkühlen!

3. Zusatz von 8 ml verdünnter Schwefelsäure (25 %ig). Nochmaliges Erhitzen im kochenden Wasserbad für 6 min. Sofort im Eisbad abkühlen.

D. Colorimetrische Messung

Auffüllen einer 5 ml Meßcuvette mit der Farblösung und Bestimmung des Extinktionswertes am LANGER-Elektrocolorimeter und am Multiflexgalvanometer.

E. Berechnung des Ausscheidungswertes

Ablesen des Wertes für die Menge von 0,4 ml alkoholischer Oestrogenlösung auf der Eichkurve von Oestron. Multiplizieren mit 2,5; daraus ergibt sich der Gehalt von 1 ml alkoholischer Lösung gleich dem Gehalt der Ausgangsmenge Urin (100 bzw. 200 ml). Umrechnung auf die Tagesmenge Urin.

F. Dauer einer Bestimmung

Die Zeit, die für eine Bestimmung benötigt wird, beträgt ungefähr 3 bis 3½ Stunden. Wenn man in die Methode eingearbeitet ist, können leicht mehrere Bestimmungen nebenein-

ander durchgeführt werden, wobei Voraussetzung ist, daß genügend einwandfrei saubere Glassachen zur Verfügung stehen.

c. Eigene Geburtsfälle

Bei den Angaben in unserer Kasuistik haben wir uns nach Möglichkeit nach dem auch von BREITNER verwendeten Schema gerichtet, um Vergleiche besser zu ermöglichen.

Erklärung: Die römischen Ziffern über den Zahlenkolonnen der Untersuchungsergebnisse bedeuten:

I. Datum der Untersuchung

II. Zahl der Tage vor der Geburt

III. Zahl der Tage nach der Geburt

IV. Urinmenge pro 24 Stunden

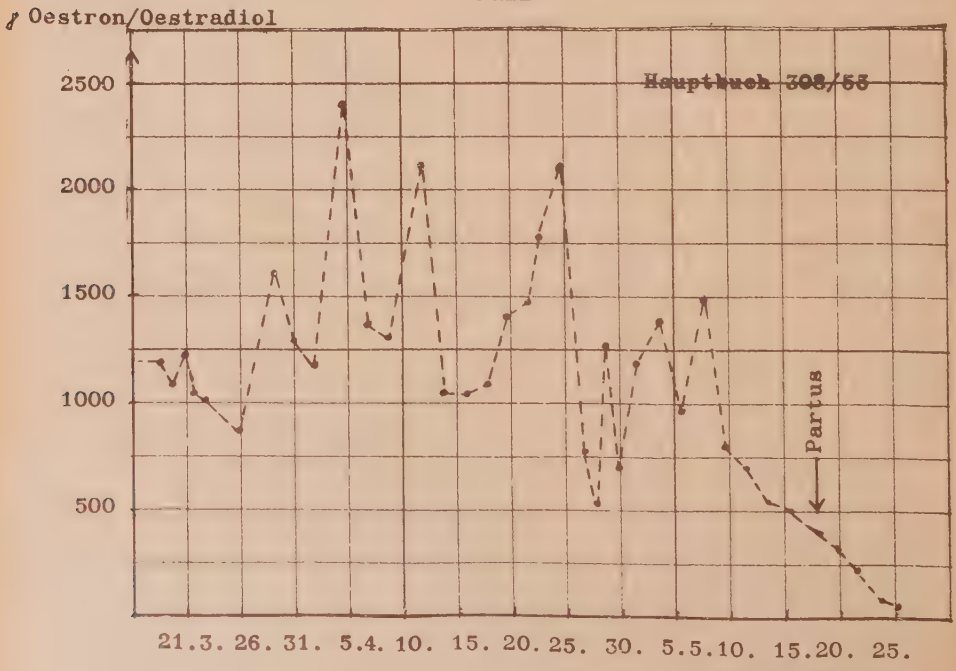
V. Oestron/Oestradiolmenge in Gamma pro Liter Urin

VI. 24-Std.-Gesamtausscheidung von Oestron/Oestradiol in Gamma

F a l l 1	Hauptbuch 308/55
Diagnose:	Stationäre Behandlung vom 16.3. bis 23.3.55 wegen drohender Frühgeburt. Spontanpartus eines reifen, lebensfrischen Mädchens aus li.HHL zu Hause.
Alter	25 Jahre
Anzahl der Geburten und Aborte:	II p.; 1 Abort Mens III
Schwangerschaftsverlauf:	Abortus imminens 23.3.55
Errechneter Geburtstermin:	19.4.1955
Tag und Stunde der Geburt:	18.5.1955 23 h 30 min.
Geburtsverlauf:	Spontan, Li.HHL
Geburtsdauer:	6 std. 40 min.
EP.:	6 std. 20 min.
AP.:	15 min.
NP.:	5 min.
Größe, Gewicht, Geschlecht d.K.:	53 cm, 3250 gr, weiblich
Reifezeichen:	Vorhanden
Größe und Gewicht der Placenta:	32 x 27, 540 gr
Besonderheiten der Placenta:	Keine
Wochenbettverlauf:	Komplikationslos
Stillfähigkeit:	Voll gestillt

I	II	III	IV	V	VI	I	II	III	IV	V	VI
19.3.55	60		1300	950	1200	25.4.	23		1750	1250	2120
20.3.	59		1250	875	1095	27.4.	21		1800	430	770
21.3.	58		1400	880	1235	28.4.	20		600	900	540
22.3.	57		1200	890	1065	29.4.	19		800	1370	1260
23.3.	56		1300	780	1010	30.4.	18		1000	730	730
26.3.	53		1300	680	885	2.5.	16		2000	600	1200
29.3.	50		1900	850	1610	4.5.	14		2100	700	1400
31.3.	48		1300	1000	1300	6.5.	12		1200	810	970
2.4.	46		1580	750	1185	8.5.	10		1500	750	1500
5.4.	43		2000	1200	2400	10.5.	8		600	1350	810
7.4.	41		1850	750	1380	12.5.	6		750	950	710
9.4.	39		1700	780	1320	14.5.	4		800	700	560
12.4.	36		1900	1100	2090	16.5.	2		700	690	505
14.4.	34		1250	850	1060	18.5.	Geburt		800	560	445
16.4.	32		1330	810	1065	20.5.		2	700	480	335
18.4.	30		1400	780	1090	22.5.		4	725	295	225
20.4.	28		1500	940	1410	24.5.		6	650	115	81
22.4.	26		1900	780	1480	26.5.		8	650	205	70
23.4.	25		1700	1000	1770						

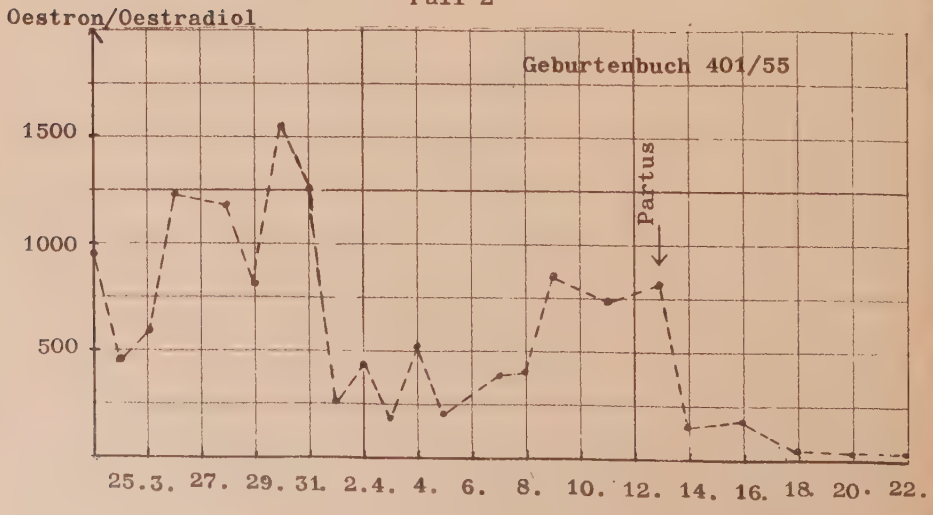
Fall 1



F a l l 2	Geburtenbuch 401/55
Diagnose:	Fraglicher Geburtstermin, angebliche Übertragung von drei Wochen bei der Aufnahme. Medikamentöse Einleitung. Spontanpartus eines reifen, lebensfrischen Knaben aus linker HHL.
Alter:	27 Jahre
Anzahl der Geburten und Aborte:	Keine
Schwangerschaftsverlauf:	Normal
Errechneter Geburtstermin:	Anfang März
Tag und Stunde der Geburt:	13.4.55 13 h 55 min.
Geburtsverlauf:	Spontan li.HHL Spasmolytica, Wehenmittel, Dolantin
Geburtsdauer:	39 std. 5 min.
EP.:	37 std. 50 min.
AP.:	1 std. 5 min.
NP.:	10 min.
Größe, Gewicht, Geschlecht d.K.:	52 cm, 4260 gr, männlich
Reifezeichen:	vorhanden
Größe und Gewicht der Placenta:	19 x 22, 1000 gr
Besonderheiten der Placenta:	stark zerklüftet
Wochenbettverlauf:	Komplikationslos
Stillfähigkeit:	Voll gestillt

I	II	III	IV	V	VI
23.3.	21		1000	950	950
24.3.	20		1100	420	460
25.3.	19		900	660	595
26.3.	18		1400	870	1220
28.3.	16		1200	980	1180
29.3.	15		1000	825	825
30.3.	14		1200	1300	1560
31.3.	13		1100	1150	1260
1.4.	12		1300	190	250
2.4.	11		1300	350	455
3.4.	10		1000	190	190
4.4.	9		1000	525	525
5.4.	8		950	235	215
7.4.	6		900	400	360
8.4.	5		850	450	385
10.4.	3		1000	830	830
11.4.	2		750	980	740
13.4.	Tag d. Geb.		800	1000	800
14.4.		1	850	200	165
16.4.		3	900	210	190
18.4.		5	900	42	38
20.4.		7	950	42	40
22.4.		9	1100	62	69

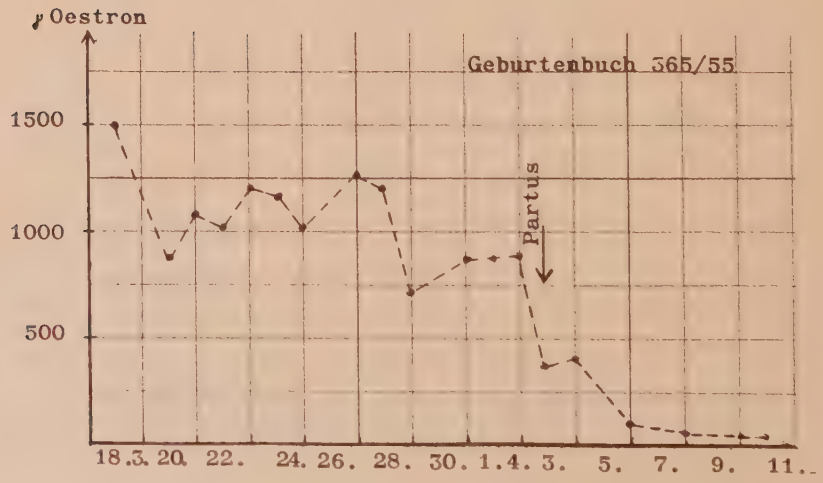
Fall 2



F a l l 3	Geburtenbuch 365/55
Diagnose:	Aufnahme erfolgte 10 Tage ante terminum. Fünf Tage post terminum Spontanpartus eines reifen, lebensfrischen Mädchens aus linker HHL
Alter:	33 Jahre
Zahl der Geburten und Aborte:	II p.
Schwangerschaftsverlauf:	Normal
Errechneter Geburtstermin:	27.3.55
Tag und Stunde der Geburt:	3.4.55 10 h 35 min.
Geburtsverlauf:	Spontan, li.HHL., Dolantin, Trilen
Geburtsdauer:	13 std. 45 min.
EP.:	13 std. 20 min.
AP.:	15 min.
NP.:	10 min.
Größe, Gewicht, Geschlecht d.K.:	51 cm, 4140 gr, weiblich
Reifezeichen:	vorhanden
Größe und Gewicht der Placenta:	22 x 18, 650 gr
Besonderheiten der Placenta:	Keine
Wochenbettverlauf:	Komplikationslos
Stillfähigkeit:	Voll gestillt

I	II	III	IV	V	VI
18.3.55	16		1200	1250	1500
20.3.	14		1000	820	820
21.3.	13		980	1100	1080
22.3.	12		1100	930	1020
23.3.	11		1500	820	1230
24.3.	10		1350	900	1220
25.3.	9		1000	1020	1020
27.3.	7		900	1400	1260
28.3.	6		1100	1010	1210
29.3.	5		1200	600	720
31.3.	3		1050	820	860
2.4.	1		1200	725	875
3.4.	Geburt		800	470	375
4.4.		1	1200	370	445
6.4.		3	1000	100	100
8.4.		5	980	50	50
10.4.		7	1050	50	53
11.4.		8	1100	25	35

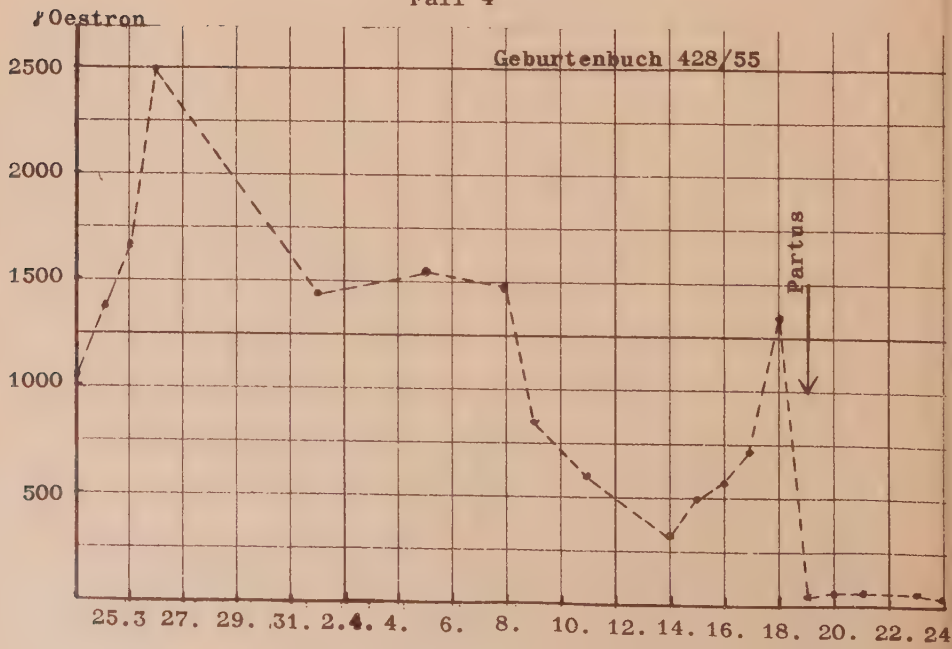
Fall 3



Fall 4	Geburtenbuch 428/55
Diagnose:	Stat. Aufnahme 26 Tage ante terminum. Dringender Kinderwunsch, bisher 1 Abort und eine Totgeburt. 2 Tage post terminum Spontanpartus eines reifen, lebensfrischen Knaben.
Alter:	26 Jahre
Anzahl der Geburten und Aborte:	1 Abort mens III, I p.
Schwangerschaftsverlauf:	Normal
Errechneter Geburtstermin:	17.4.55
Tag und Stunde der Geburt:	19.4.55 14 h 20 min.
Geburtsverlauf:	Spontan, linke HHL Uterotonica in der NP.
Geburtsdauer:	13 std. 25 min.
EP.:	13 std. 10 min.
AP.:	10 min.
NP.:	5 min.
Größe, Gewicht, Geschlecht d.K.:	52 cm, 3600 gr, männlich
Reifezeichen:	Vorhanden
Größe und Gewicht der Placenta:	17 x 12, 560 gr
Besonderheiten der Placenta:	Oberflächlich Kalk
Wochenbettverlauf:	Komplikationslos
Stillfähigkeit:	Voll gestillt

I	II	III	IV	V	VI
23.3.55	26		1000	1050	1050
24.3.	25		1200	1150	1380
25.3.	24		1400	1200	1675
26.3.	23		1000	2500	2500
1.4.	18		1500	950	1440
5.4.	14		1800	850	1530
8.4.	11		1200	1240	1490
9.4.	10		1300	610	810
12.4.	7		1200	500	600
14.4.	5		1050	320	335
15.4.	4		1000	500	500
16.4.	3		1050	550	580
17.4.	2		1400	525	730
18.4.	1		1200	1120	1350
19.4.	Geburt		700	45	35
20.4.		1	1000	85	85
21.4.		2	1200	45	54
23.4.		4	1200	40	48
24.4.		5	1300	32	41
26.4.		7	1250	28	35

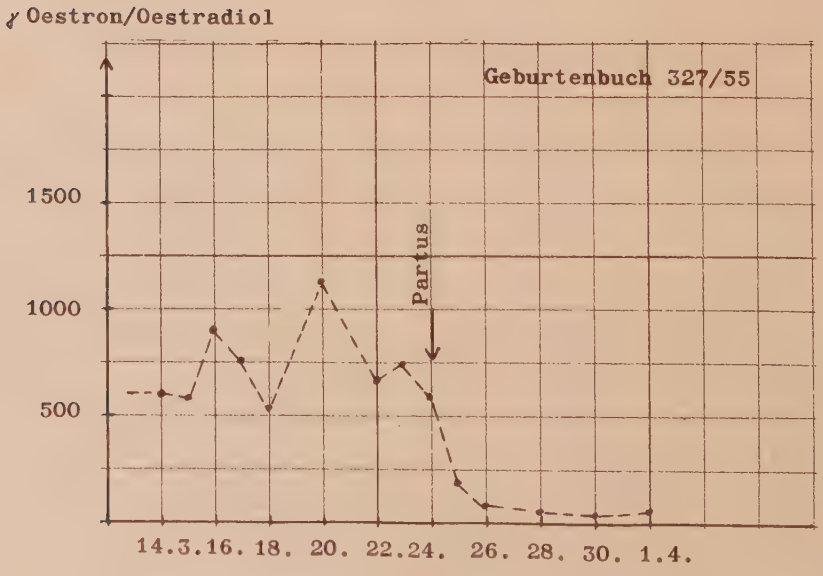
Fall 4



F a l l 5	Geburtenbuch 327/55
Diagnose:	Stationäre Aufnahme 5 Tage post terminum. Spontanpartus aus linker HHL nach Einleitung 15 Tage post terminum. Der lebensfrische Knabe zeigte sogenannte Übertragungszeichen. Bei der Mutter lag ein Vitium cordis nach angeblicher Endocarditis vor.
Alter:	25 Jahre
Anzahl der Geburten und Aborte:	Keine
Schwangerschaftsverlauf:	Normal
Errechneter Geburtstermin:	9.3.55
Tag und Stunde der Geburt:	24.3.55 23 h 15 min.
Geburtsverlauf:	Spontan nach Einleitung, li.HHL
Geburtsdauer:	12 std. 20 min.
EP.:	11 std. 30 min.
AP.:	45 min.
NP.:	5 min.
Größe, Gewicht, Geschlecht d.K.:	52 cm, 3300 gr, männlich
Reifezeichen:	Sog. Übertragungszeichen
Größe und Gewicht der Placenta:	17 x 20 cm, 520 gr
Besonderheiten der Placenta:	Keine
Wochenbettverlauf:	Komplikationslos
Stillfähigkeit:	Voll gestillt.

I	II	III	IV	V	VI
14.3.55	10		700	900	630
15.3.	9		600	1000	600
16.3.	8		700	1280	895
17.3.	7		800	940	750
18.3.	6		750	760	550
20.3.	4		850	1340	1160
22.3.	2		900	750	675
23.3.	1		750	1000	750
24.3.	Geburt		500	1200	600
25.3.		1	900	220	200
26.3.		2	800	110	88
28.3.		4	950	60	56
30.3.		6	1000	55	55
1.4.		8	900	90	80

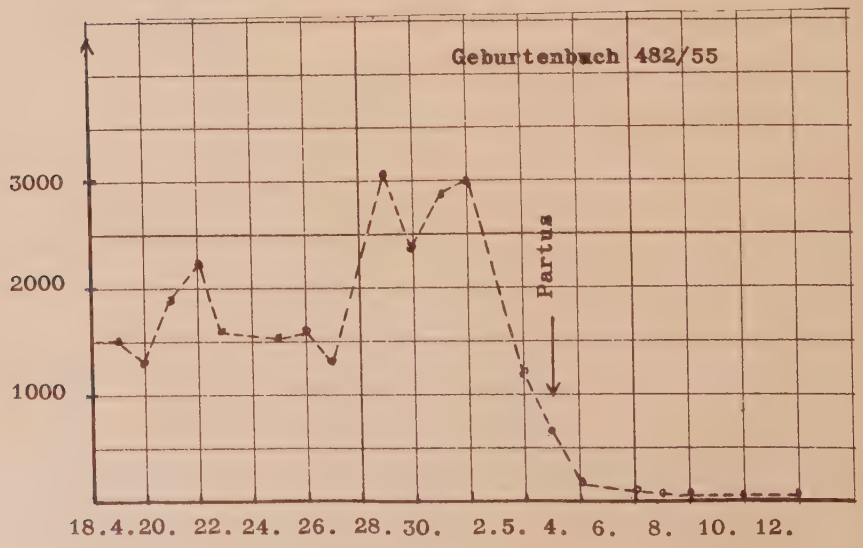
Fall 5



F a l l 6	Geburtenbuch 482/55
Diagnose:	Hausschwangere mit fraglichem Geburtstermin. Rechte Steißlage, Manualhilfe nach Bracht.
Alter:	33 Jahre
Anzahl der Geburten und Aborte:	Keine
Errechneter Geburtstermin:	März 1955 (?)
Tag und Stunde der Geburt:	4.5.1955 4 h 30 min.
Geburtsverlauf:	Re.Steißlage, Bracht
Geburtsdauer:	8 std. 40 min.
EP.:	8 std. 0 min.
AP.:	35 min.
NP.:	5 min.
Größe, Gewicht, Geschlecht d.K.:	49 cm, 3150 gr, weiblich
Reifezeichen:	Vorhanden
Größe und Gewicht der Placenta:	19 x 17 cm, 530 gr
Besonderheiten der Placenta:	Keine
Wochenbettverlauf:	Komplikationslos
Stillfähigkeit:	Milchmenge nicht ausreichend

I	II	III	IV	V	VI
18.4.55	16		1300	1170	1500
19.4.	15		1500	920	1300
20.4.	14		1400	1300	1850
21.4.	13		1600	1420	2240
22.4.	12		1300	1150	1650
24.4.	10		1200	1300	1560
25.4.	9		1450	1100	1650
26.4.	8		1500	960	1360
28.4.	7		1200	2550	3100
29.4.	6		1600	1570	2400
30.4.	5		1800	1620	2910
1.5.	3		1200	2500	3000
2.5.	1		1000	1240	1240
4.5.	Geburt		1000	670	670
5.5.		1	1200	140	170
7.5.		3	1100	110	120
8.5.		5	1300	25	32
10.5.		6	1500	20	30
12.5.		8	1400	25	35

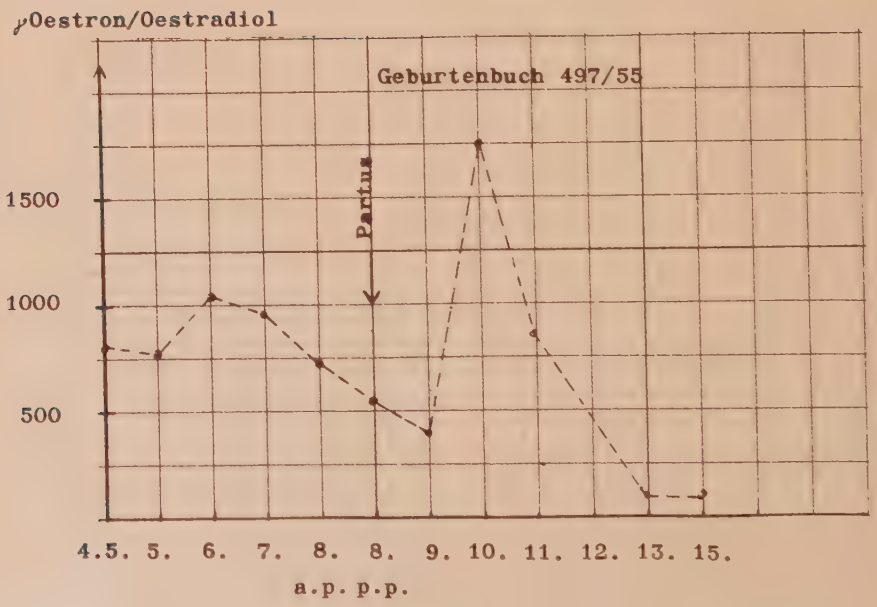
Fall 6



F a l l 7	Geburtenbuch: 497/55
Diagnose:	Aufnahme am 5.Tag ante terminum. Am Termin Geburt von zwei Mädchen aus linker Steißlage bzw. rechter Schädellage. Die Mädchen zeigen keine deutlich ausgebildeten sog. Reifezeichen.
Alter	24 Jahre
Anzahl der Geburten und Aborte:	Keine
Schwangerschaftsverlauf:	Normal
Errechneter Geburtstermin:	8.5.55
Tag und Stunde der Geburt:	8.5.55 22 h 10 min.
Geburtsverlauf:	Gemini I.: Linke Steißlage, Bracht II.: Rechte HHL
Geburtsdauer:	5 std. 15 min.
EP.:	5 std. 00 min.
AP.:	10 min.
NP.:	5 min.
Größe, Gewicht, Geschlecht d.K.:	I.: 44 cm, 2220 gr, weiblich II.: 45 cm, 2400 gr, weiblich
Reifezeichen:	nicht vorhanden
Größe und Gewicht der Placenta:	24 x 20 cm, 750 gr
Besonderheiten der Placenta:	Keine
Wochenbettverlauf:	Komplikationslos
Stillfähigkeit:	Milchmenge nicht ausreichend

I	II	III	IV	V	VI
4.5.55	4		800	1000	800
5.5.	3		900	840	760
6.5.	2		750	1370	1060
7.5.	1		950	1000	950
8.5.	Geburt		a.p.	740	
			p.p.	540	
9.5.		1	850	500	425
10.5.		2	2700	730	1752
11.5.		3	1100	780	850
13.5.		5	1100	140	154
15.5.		7	1250	105	125

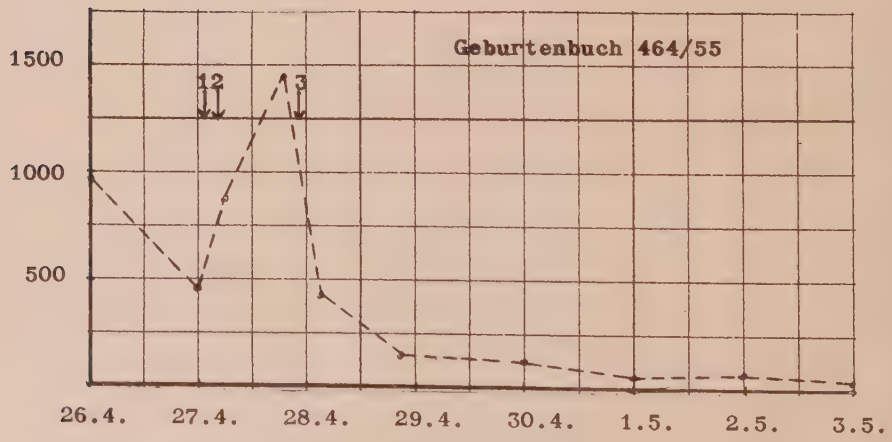
Fall 7



Fall 8	Geburtenbuch: 464/55
Diagnose:	Vorzeitiger Blasensprung. Primäre Wehenschwäche. 8 Tage post terminum Geburt eines reifen und lebensfrischen Knaben aus linker HHL.
Alter:	24 Jahre
Anzahl der Geburten und Aborte:	Keine
Schwangerschaftsverlauf:	Normal
Errechneter Geburtstermin:	20.4.1955
Tag und Stunde der Geburt:	28.4.1955 21 h 30 min.
Geburtsverlauf:	Spontan linke HHL, Wehenmittel, primäre Wehenschwäche
Geburtsdauer:	15 std. 35 min.
EP.:	14 std. 30 min.
AP.:	1 std. 0 min.
NP.:	5 min.
Größe, Gewicht, Geschlecht d.K.:	54 cm, 4040 gr, männlich
Reifezeichen:	Vorhanden
Größe und Gewicht der Placenta:	22 x 18 cm, 630 gr
Besonderheiten der Placenta:	Keine
Wochenbettverlauf:	Komplikationslos
Stillfähigkeit:	Voll gestillt

I	II	III	IV	V	VI
26.4.55	2		1200	820	980
27.4.	1		1600	280	450
28.4.	Geburt	10h		875	
		19h		1480	
29.4.		7h		425	
		19h		135	
30.4.		2	1400	80	132
1.5.		3	1300	50	65
2.5.		4	1250	55	75
3.5.		6	1200	30	36

Fall 8

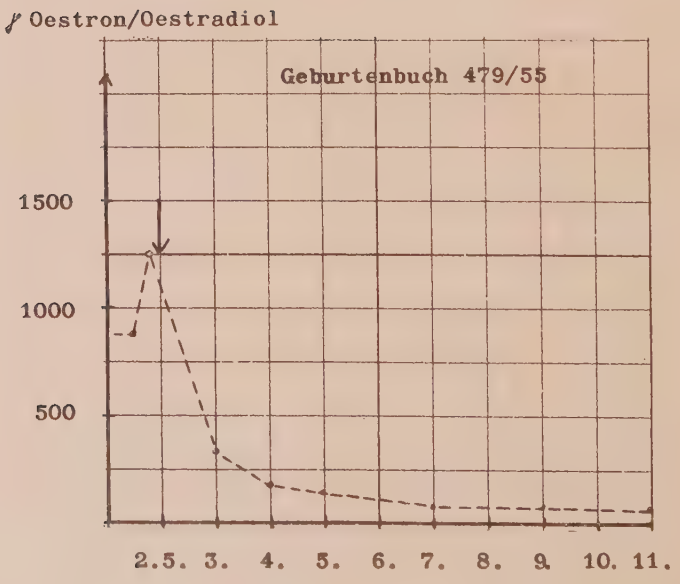


1 = Blasensprung
2 = Wehenbeginn
3 = Partus

Fall 9	Geburtenbuch 479/1955
Diagnose:	Vorzeitiger Blasensprung. 2 Tage post terminum Spontanpartus eines reifen und lebensfrischen Knaben aus linker HHL.
Alter:	32 Jahre
Anzahl der Geburten und Aborte:	III.p.
Schwangerschaftsverlauf:	Normal
Errechneter Geburtstermin:	30.4.1955
Tag und Stunde der Geburt:	2.5.1955 17 h 50 min.
Geburtsverlauf:	Spontan, linke HHL
Geburtsdauer:	3 std. 45 min.
EP.:	3 std. 30 min.
AP.:	5 min.
NP.:	10 min.
Größe, Gewicht, Geschlecht d.K.:	49 cm, 2850 gr, männlich
Reifezeichen:	Vorhanden
Größe und Gewicht der Placenta:	19 x 17 cm, 700 gr
Besonderheiten der Placenta:	Keine
Wochenbettverlauf:	Komplikationslos
Stillfähigkeit:	Voll gestillt

I	II	III	IV	V	VI
2.5.	14h Geburt			875	
	18h "			1250	
3.5.		1	1200	270	324
4.5.		2	1400	135	195
5.5.		3	1300	105	135
7.5.		5	1450	60	87
9.5.		7	1600	50	80
11.5.		9	1300	30	39

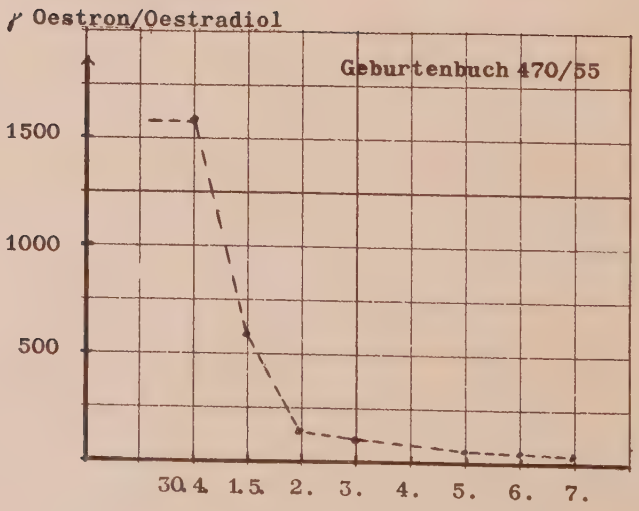
Fall 9



Fall 10	Geburtenbuch 470/55
Diagnose:	Vorzeitiger Blasensprung. Fünf Tage post terminum Spontanpartus eines reifen und lebensfrischen Knaben aus rechter HHL.
Alter:	28 Jahre
Anzahl der Geburten und Aborte:	Keine
Schwangerschaftsverlauf:	Normal
Errechneter Geburtstermin:	25.4.1955
Tag und Stunde der Geburt:	30.4.1955 20 h 10 min.
Geburtsverlauf:	Spontan rechte HHL
Geburtsdauer:	7 std. 45 min.
EP.:	7 std. 25 min.
AP.:	15 min.
NP.:	5 min.
Größe, Gewicht, Geschlecht d.K.:	49 cm, 2880 gr, männlich
Reifezeichen:	Vorhanden
Größe und Gewicht der Placenta:	21 x 16, 700 gr
Besonderheiten der Placenta:	Keine
Wochenbettverlauf:	Komplikationslos
Stillfähigkeit:	Voll gestillt

I	II	III	IV	V	VI
30.4.55	Geburt		1000	1580	1580
1.5.		1	1300	460	500
2.5.		2	1200	120	144
3.5.		3	1400	80	110
5.5.		5	1000	55	55
6.5.		6	1100	45	50
7.5.		7	1300	30	39

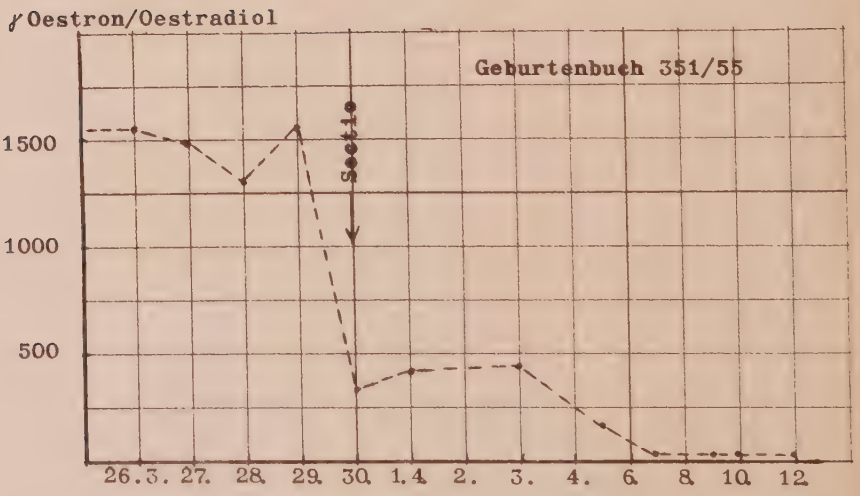
Fall 10



Fall 11	Geburtenbuch 351/55
Diagnose:	Aufnahme zwei Wochen post terminum. 19 Tage post terminum Sectio caesarea wegen relativen Mißverhältnisses. Primäre Wehenschwäche bei Gesichtslage. Partus eines lebensfrischen Knaben, der sog. Übertragungszeichen trägt.
Alter:	30 Jahre
Anzahl der Geburten und Aborte:	II p.; 1 Abort mens VI
Schwangerschaftsverlauf:	Normal
Errechneter Geburtstermin:	11.3.1955
Tag und Stunde der Geburt:	30.3.1955 23 h 50 min.
Geburtsverlauf:	Sectio caesarea wegen relativen Mißverhältnisses. Primäre Wehenschwäche bei Gesichtslage.
Geburtsdauer:	Von Wehenbeginn bis zur Sectio: 8 std. 25 min.
Größe, Gewicht, Geschlecht d.K.:	54 cm, 4000 gr, männlich
Reifezeichen:	Sog. Übertragungszeichen
Größe und Gewicht der Placenta:	22 x 22 cm, 620 gr
Besonderheiten der Placenta:	Stark zerklüftet
Wochenbettverlauf:	Komplikationslos
Stillfähigkeit:	Voll gestillt

I	II	III	IV	V	VI
26.3.55	4		1200	1300	1560
27.3.	3		1300	1150	1495
28.3.	2		1250	1050	1315
29.3.	1		1350	1175	1575
30.3.	Geburt		400	140	350
1.4.		1	500	215	430
3.4.		3	850	365	450
5.4.		5	1000	160	160
7.4.		7	950	38	40
9.4.		9	1000	35	35
10.4.		10	1100	37	40
12.4.		12	1000	60	60

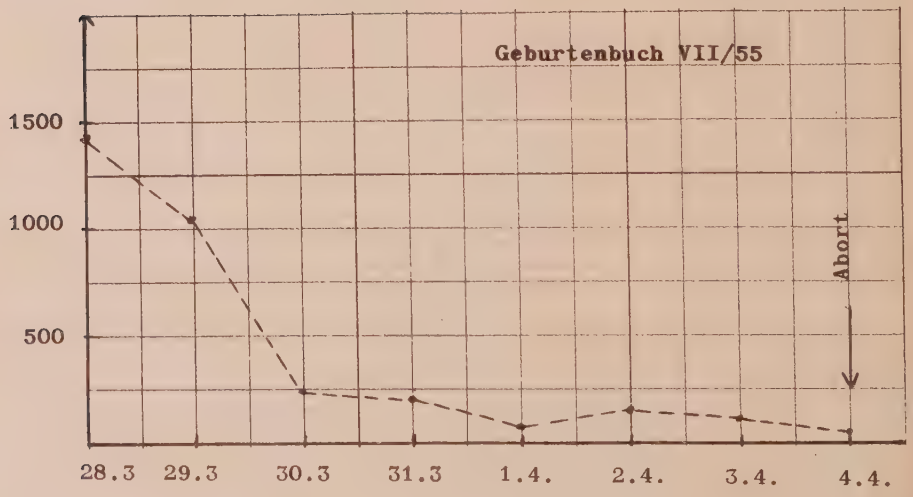
Fall 11



F a l l 12	Geburtenbuch VII 1955
Diagnose:	Drohender Abort nach wiederholten Blutungen. Abort am 4.4.1955
Alter:	33 Jahre
Anzahl der Geburten und Aborte:	II p
Errechneter Geburtstermin:	14.8.1955
Schwangerschaftsverlauf:	Seit 13.3.1955 leichte Blutung, steht auf Proluton. 22.3.1955 erneute Blutung 28.3.1955 geringe Blutung, Wehen, Fruchtwasser 1.4.1955 Geringe Blutung, keine Kindsbewegungen mehr 4.4.1955 14 h 30 Wehen
Tag und Stunde der Geburt:	4.4.1955 21 h 40 min.
Geburtsdauer:	7 std. 20 min.
EP.:	6 std. 45 min.
AP.:	25 min.
NP.:	10 min.
Größe, Geschlecht, Gewicht d.K.:	24 cm, 400 gr, männlich
Reifezeichen:	Entspricht Mens V Bei Ausstoßung Schnappatmung, Herzfrequenz 40/min.

I	II	III	IV	V	VI
28.3.55	7		1100	1300	1430
29.3.	6		1200	800	1065
30.3.	5		1250	200	240
31.3.	4		1300	150	200
1.4.	3		1000	75	75
2.4.	2		1350	105	140
3.4.	1		1150	90	105
4.4.	-		900	62	55

Fall 12



d. Besprechung der Ergebnisse im Zusammenhang mit denen anderer Autoren

Bei der Beantwortung der Fragen, die uns interessiert haben, handelt es sich lediglich um eine Stellungnahme, die dem Rahmen unserer Untersuchungen entspricht. Auch alle bisherigen Veröffentlichungen überblicken nur Bestimmungen bei jeweils etwa 10-13 Patienten (BREITNER; BRADSHAW und JESSOP; BACHMAN; u.a.). Eine endgültige Klärung der aufgeworfenen Fragen muß also einem späteren Termin vorbehalten bleiben, da sich im allgemeinen einem einzelnen Untersucher wohl nicht die Möglichkeit bietet, eine entsprechend große Zahl von Untersuchungen durchzuführen. Wir vergleichen unsere Ergebnisse soweit wie möglich mit denen anderer Autoren. In einigen Fällen ist uns das allerdings nicht möglich (BRADSHAW und JESSOP), da in den entsprechenden Arbeiten außer den Ausscheidungswerten keine Angaben über Einzelheiten der zur Untersuchung kommenden Graviden gemacht werden. In den meisten Fällen beschränkt man sich auf die Angabe "Normale Schwangerschaft und Geburt".

1. Höhe und Verhalten der Oestrogenausscheidung in den letzten Wochen und Tagen vor der Geburt

COHEN, MARRIAN und WATSON haben an Hand von 80 Untersuchungen zu verschiedenen Zeiten der Gravidität und bei verschiedenen Frauen einen Anstieg der Oestrogenausscheidungswerte vom 3.Monat der Schwangerschaft an festgestellt. Nach dem 6.Monat soll dieser Anstieg deutlicher werden. Eine Woche vor der Geburt wurden durchschnittlich etwa 3000 Gamma "kombiniertes Oestron" pro Tag ausgeschieden. Einige Tage vor der Geburt zeigen die Kurven nochmals einen deutlichen Anstieg.

BACHMAN stellte ebenfalls fest, daß es in graviditate zu einem allmählichen Anstieg der Follikelhormonausscheidung kommt. Er weist aber darauf hin, daß er keinen Normwert der Ausscheidung beobachten konnte. Die individuellen Ausscheidungsspitzen zeigten eine große Variationsbreite.

VENNING fand am Ende der Gravidität eine Gesamtoestrogenausscheidung bis zu 40 mg pro Tag (Verhältnis Oestron/Oestradiolkomponente zu Oestriol wie 1:10 (BREITNER)). Der Anstieg erfolgte bis zur Geburt und wurde in den letzten Wochen deutlicher.

BREITNER zeigte ebenfalls, daß es zu diesem Anstieg kommt. Die Schwankungsbreite bei seinen Untersuchungen in graviditate betrug in einem Fall von 3500 bis hinunter zu 250 Gamma pro 24 Std. innerhalb von wenigen Tagen. EICHENBERGER fand noch eine größere Variationsbreite, nämlich von 4000 bis 300 Gamma pro Tag. Es ist allerdings dabei zu berücksichtigen, daß es sich hier um Extremwerte aus einer Reihe von Untersuchungen bei verschiedenen Frauen handelt.

An Hand unserer Untersuchungen können wir sagen, daß auch wir keine "Normwerte" während der Schwangerschaft beobachten konnten. Der höchste Wert, von insgesamt 116 Bestimmungen bei 11 Frauen bis zu acht Wochen vor der Geburt betrug 3100 Gamma pro Tag (Fall 6). Der niedrigste Wert betrug 190 Gamma pro Tag (Fall 2). Die größte individuelle Schwankungsbreite wies Fall 4 auf, bei dem ein höchster Wert von 2500 (23.Tag a.p.) und ein niedrigster von 335 pro Tag (5.Tag a.p.) gemessen wurde.

Die Berechnung der Durchschnittswerte für jede Gravide ergab einen höchsten Durchschnitt von 1800 Gamma/24 Std. (Fall 6; 13 Bestimmungen a.p.) und einen niedrigsten Durchschnittswert von 700 Gamma pro Tag (Fall 2, 17 Bestimmungen a.p.). Die Durchschnittswerte der Mehrgebärenden (6) und der Erstgebärenden (5) unterschieden sich nicht (1145 und 1165 Gamma/24 Std.).

Die Durchschnittswerte bei jüngeren Erstgebärenden lagen jedoch tiefer als die der "alten Erstgebärenden" und der Mehrgebärenden.

2. Gibt es einen unteren Grenzwert der Ausscheidung der Oestrogene in der normalen Schwangerschaft und weist ein Oestrogensturz auf eine Gefährdung der Frucht hin?

EICHENBERGER und KÄSER fanden bei normaler Schwangerschaft nie mehrfach deutlich erniedrigte Werte. Einen deutlichen Abfall beobachteten sie jedoch regelmäßig kurz vor oder spätestens zur Zeit des Fruchttodes. Sie sahen in einem Sturz der Oestrogenausscheidungswerte in der letzten Zeit der Schwangerschaft einen Hinweis auf eine unmittelbare Gefährdung der Frucht.

WATTENWYL und WESPI fanden bei 7 Graviden mit Abortus imminens Harnoestrogenausscheidungswerte, die in der Größenordnung denen normaler Schwangerschaften entsprechen. Bei drei dieser Fälle wurden Schwankungen um 100 % innerhalb von 48 Stunden festgestellt. Ähnliche Schwankungen wurden aber auch von ihnen in der normalen Gravidität beobachtet. Bei zwei anderen Fällen, bei denen es zwei bzw. fünf Tage nach der Hormonbestimmung zur Ausstoßung einer faultoten Frucht kam, fehlte ein auffälliger Abfall der Harnoestrogene.

Die Diskrepanz dieser Ergebnisse wird möglicherweise dadurch hervorgerufen, daß es sich bei der Kontrolle der Harnausscheidungswerte der Oestrogene nicht um eine Beurteilung der Schädigung oder der Unversehrtheit der Frucht handelt, sondern um eine Beurteilung der Funktionsfähigkeit der Placenta als Hormonproduktionsstätte. Ist die Placenta primär geschädigt, so wird die Frucht sekundär in Mitleidenschaft gezogen, in diesem Fall sinken die Oestrogene ab. Besteht dagegen eine primäre Schädigung der Frucht, so kann die Placenta zunächst überleben und weiter Hormon produzieren. Diese Annahme wird durch van WAGENEN bestätigt, der an Rhesusaffen bei operativer Entfernung der Frucht unter Belassen der Placenta oder bei einem zufälligen Absterben der Frucht ein Weiterbestehen der Schwangerschaftsveränderungen bei der Mutter beobachten konnte.

Wir haben eine Senkung der Oestrogenausscheidungswerte über mehrere Tage in drei Fällen beobachten können. Im ersten Fall (Fall 2) sahen wir zwischen dem 12. und dem 3. Tag vor der

Geburt einen Abfall der Ausscheidung von 1500 auf 250 Gamma pro Tag. Der tiefste Wert betrug 190 Gamma. Die Geburtsdauer betrug 39 Stunden. Das Kind wog 4260 gr. Die Placenta wies, außer daß sie stark zerklüftet war, keine Besonderheiten auf.

Im zweiten Fall (Fall 4) erfolgte der Abfall vom 11.Tag a.p. von 1490 Gamma bis zum 4.Tag a.p. auf 500 Gamma/24 Std. Die Geburtsdauer betrug 13 Std. 25 min. Das Kind wog 3600 gr. Die Placenta wies oberflächlich Kalk auf.

In diesen beiden Fällen war ein Grund für den Abfall der Oestrogenausscheidungswerte nicht zu erkennen.

Im dritten Fall (Fall 12) handelte es sich um eine Gravida mens V. Am 13.3.55 war erstmals eine leichte Blutung aufgetreten, die auf Proluton stand. Am 22.3. trat erneut eine Blutung auf, die sich am 28.3. wiederholte. Es erfolgte Klinikeinweisung wegen drohenden Abortes. Die Oestrogenbestimmung an diesem Tage ergab 1430 Gamma/24 Std. Innerhalb von zwei Tagen fielen die Werte über 1065 auf 240 Gamma pro Tag ab. Am 1.4. wiederum geringe Blutung. Es konnten nun auch keine Kindsbewegungen mehr festgestellt werden. Am 4.4. erfolgte der Abort. Die Oestrogenwerte waren weiter gefallen auf 55 Gamma pro Tag. Die Frucht wog 400 gr. und zeigte Schnappatmung und eine Herzfrequenz von 40/min. In diesem Fall handelte es sich offenbar um eine primäre Schädigung der Placenta, durch die der Foet erst sekundär in Mitleidenschaft gezogen wurde. Hier hätte man in dem Absinken der Ausscheidungswerte ein Anzeichen für die Gefährdung der Frucht erblicken können.

3. Besteht eine Relation zwischen Wehenbeginn und Hormonausscheidung?

Von größter Bedeutung wäre es, wenn man aus dem Verhalten der Oestrogene in den letzten Tagen vor der Geburt auf den Beginn der Wehentätigkeit schließen könnte. Die ersten Untersuchungen über die Oestrogenausscheidung im Schwangerenurin ergaben ein kontinuierliches oder treppenförmiges Ansteigen der Follikelhormonmengen bis zur Geburt (RUNGE, HARTMANN und SIEVERS; RUNGE und DIETHELM). WENNER gibt an, daß der maximale Anstieg erst während der Geburt n a c h W e h e n b e g i n n er-

reicht wird.

Nach TSUTSULOPULOS ist der Hormonspiegel im Blut zu Beginn der Geburt höher und am Ende niedriger. Bei normalen Geburten läuft nach diesem Autor der Hormonspiegel im Blut und im Harn parallel. Bei längeren Geburten bleiben die Blutwerte auf konstanter Höhe, in zwei Fällen wurde ein geringes Ansteigen während der Geburt beobachtet.

BRADSHAW und JESSOP stellten an Hand ihrer Untersuchungen fest, daß es fast durchweg in den letzten zwei Tagen ante partum zu einem Abfall der Ausscheidungswerte kommt. Dieser Oestrogensturz war am Tage vor der Geburt sehr und am Tag davor weniger significant. BREITNER konnte ein solches Verhalten nicht feststellen.

Nach unseren Untersuchungen müssen wir sagen, daß das Verhalten der Oestrogenausscheidung in den letzten b e i d e n Tagen vor der Geburt recht unterschiedlich war. In einigen Fällen kam es zu einem Abfall (Fall 1, 3, 6, 7, 8), zu einem Anstieg in den Fällen 2, 4, 5. Eine Voraussage des Geburtsbeginns ist aber nicht möglich, schon deshalb nicht, da ja zu jedem Zeitpunkt der Schwangerschaft ein Abfall erfolgen kann, dem aber wieder ein Anstieg folgt (siehe oben Fall 1, 2, 4).

4. Läßt die Oestrogenausscheidungsmenge im Harn kurze Zeit ante partum einen Rückschluß zu auf die Qualität der zu erwartenden Wehen und auf die voraussichtliche Dauer der Geburt?

W.MEYER stellte keine Beziehung zwischen der Dauer der Eröffnungsperiode und Austreibungsperiode einerseits und der Höhe des Follikelhormongehaltes des Blutes andererseits fest.

Wir haben versucht, unsere Ergebnisse auch in dieser Richtung auszuwerten:

Geburtsdauer	Zahl der Fälle	Durchschnittsoestrogenausscheidung pro Tag in den letzten Tagen vor der Geburt
3 - 7 Std.	3	1048 Gamma
7 - 13 Std.	4	1400 Gamma
13 - 18 Std.	4	900 Gamma
über 18 Std.	1	700 Gamma

Es hat nach diesen Ergebnissen den Anschein, als ob tatsächlich bei einem niedrigeren Gehalt des Schwangerenurins an oestrogenen Steroiden ante partum eine längere Geburtsdauer zu erwarten wäre. Eine endgültige Aussage ist aber auf Grund dieser kleinen Zahl von Fällen nicht zu machen.

5. Ist ein Zusammenhang zwischen der Größe der Placenta, dem Gewicht des Kindes sowie dessen Geschlecht einerseits und den mütterlichen Oestrogenausscheidungswerten andererseits vorhanden?

KOLLER nahm eine Abhängigkeit der Höhe der Oestrogenausscheidung von der Größe der Placenta an. Dieser Schluß liegt nahe, da ja die Placenta am Ende der Schwangerschaft wahrscheinlich alles Follikelhormon produziert. Wir haben in unseren Fällen das Gewicht der Placenten mit den Durchschnittswerten der Oestrogenausscheidung in den letzten Wochen vor der Geburt verglichen:

Gewicht der Placenten	Zahl der Fälle	Durchschnittsoestrogenausscheidung pro Tag in der letzten Zeit vor der Geburt
500 - 600 gr.	4	1247 Gamma
600 - 700 gr.	3	1090 Gamma
700 - 800 gr.	3	1130 Gamma
über 800 gr.	1	700 Gamma

Aus unseren Ergebnissen ist demnach kein Zusammenhang der beiden Größen zu erkennen.

Eine Beziehung zwischen der Oestrogenausscheidung und dem

Geburtsgewicht des Kindes konnten wir ebenfalls nicht feststellen.

Gewicht des Kindes	Zahl der Fälle	Durchschnittsoestrogenausscheidung pro Tag in der letzten Zeit vor der Geburt
unter 2800 gr.	2	900 Gamma (Gemini)
2800 - 3500 gr.	5	1473 Gamma
3500 - 4000 gr.	2	1100 Gamma
über 4000 gr.	3	1000 Gamma

Bei unseren Untersuchungen lagen die Durchschnittswerte der mütterlichen Oestrogenausscheidung bei Schwangerschaften mit einer männlichen Frucht (7) bei 1085 Gamma pro Tag und bei Graviditäten mit einer weiblichen Frucht (5) bei 1185 Gamma pro Tag. Bedenkt man dann noch die individuelle Schwankungsbreite bei jedem einzelnen Fall, so läßt sich ein Zusammenhang zwischen der Oestrogenausscheidung und dem Geschlecht des Kindes mit ziemlicher Sicherheit verneinen. BREITNER lehnt in seiner Arbeit ebenfalls eine solche Abhängigkeit ab.

6. Wie verhält sich die Oestrogenausscheidung im Wochenbett?

Nach ASCHHEIM und ZONDEK sollen größere Hormonmengen noch in den ersten Tagen des Wochenbettes ausgeschieden werden. Spätestens am sechsten Tage nach der Geburt wären dann aber diese Hormone aus dem Körper entfernt.

WENNER fand im Blut schon wenige Stunden nach dem Partus kaum noch Follikelhormon. Die Ausscheidung im Urin soll dem Abfall im Blut etwas nachhinken.

BRINDEAU, H.HINGLAIS und M.HINGLAIS sahen nach 48 Stunden p.p. einen deutlichen Abfall der Oestrogensteroide im Urin. Nach 72 Stunden konnten sie noch etwa 40 bis 140 RE nachweisen.

BREITNER gibt an, daß es zwar nach der Geburt zu einem maximalen Abfall der Harnoestrogene kommt, daß aber der einmal erreichte Tiefwert bis zum 7.-10. Tag des Wochenbettes gleichblieb. Es war keine weitere Tendenz zum Fallen mehr zu beob-

achten.

Bei den Fällen, die BRADSHAW und JESSOP untersuchten, war eine solche abfallende Tendenz in fast allen Fällen zu beobachten. Innerhalb von wenigen Tagen fallen die Ausscheidungswerte auf einen niedrigen Spiegel ab.

An Hand unserer Ergebnisse konnten wir in allen Fällen mit einer Ausnahme (Fall 7) einen mehr oder weniger kontinuierlichen Abfall der Oestrogenausscheidung post partum beobachten. Im Anfang des Wochenbettes erfolgte die Senkung sehr steil und zum Schluß etwas sanfter. Die Ausnahme machte der Fall 7. Hier erfolgte zwei Tage nach der Geburt eine maximale Ausscheidung von 1700 Gamma/24 Std. Ein solcher Wert wurde vor der Geburt bei der Graviden nicht gemessen. Der Grund für diese nachschwankende Ausscheidung mag vielleicht darin zu erblicken sein, daß an diesem Tag eine Harnflut einsetzte. Es wurden an diesem Tag 2700 ml Urin gegenüber 700 ml Harndurchschnitt in den sieben Tagen vorher ausgeschieden. Eine Fehlmessung erscheint nicht wahrscheinlich, da am folgenden Tag bei 1100 ml Urin die Oestrogenbestimmung einen Wert von 850 Gamma/24 Std. ergab. Der Literwert hatte sich also noch erhöht. In den folgenden Tagen erfolgte dann ein sehr steiler Abfall.

BRADSHAW und JESSOP haben unter ihren Fällen ebenfalls zwei, bei denen es erst nach dem Partus zu Ausscheidungsspitzen gekommen ist. Einer dieser Werte (erster Tag nach der Geburt) lag sogar bei 4400 Gamma/24 Std., ein anderer bei 2400 Gamma/24 Std. (zweiter Tag nach der Geburt). Leider machten BRADSHAW und JESSOP keine Angaben über die ausgeschiedenen Urinmengen, so daß wir nicht vergleichen können und es bei diesem Hinweis belassen müssen.

7. Ist ein Verhältnis zwischen der Höhe der Harnoestrogene und der Stilleistung der Wöchnerin vorhanden?

Die Stilleistung der Wöchnerin kann, soweit uns bisher bekannt ist, auf zwei verschiedenen Wegen durch die Oestrogene beeinflußt werden. So kann eine ungenügende Milchleistung im Puerperium einmal durch eine ungenügende Ausbildung der Brustdrüse während der Schwangerschaft durch einen für die Gravidi-

tät relativ niedrigen Oestrogenspiegel im Blut und zum anderen durch eine ungenügende Milchsekretion bei einem zu hohen Oestrogenspiegel nach der Geburt bedingt sein. Therapeutisch kann man ja durch Zufuhr von Follikelhormon in den ersten Tagen p.p. die Milchsekretion verhindern (ALBRECHT), wovon man Gebrauch macht, indem man beim Abstillen Progynon oder ein Stilben, zum Beispiel Cyren B forte, injiziert. Nach G.LEHMANN ist die Höhe der Milchsekretion in der ersten Zeit post partum proportional der Menge des ausgeschiedenen Oestrogens, indem bei schnellerem Ausscheiden die Milchsekretion früher in Gang kommen soll.

Unter unseren Wöchnerinnen waren zwei mit einer ungenügenden Stilleistung (Fall 6 und 7). Bei Fall 6 wurden vor der Geburt die höchsten Werte gemessen, die wir überhaupt gefunden haben. Ein ungenügender Oestrogenspiegel vor der Geburt lag also nicht vor. Nach dem Partus kam es zu einem maximalen Abfall der Ausscheidungswerte bis zu 32 Gamma/24 Std. am 5.Tag p.p. Eine zu langsame Ausscheidung lag also ebenfalls nicht vor. Eine hormonelle Ursache von Seiten der Oestrogene für die Minderleistung konnte demnach in diesem Fall nicht gefunden werden. - Im zweiten Fall lagen die Oestrogenwerte im Urin ante partum nicht gerade hoch, aber sie waren auch nicht sehr niedrig. Nach der Geburt wurde aber am zweiten Tag eine Oestrogenausscheidungsspitze gemessen (siehe voriger Abschnitt). Es wäre also in diesem Fall möglich, daß die geringe Milchsekretion auf eine zu langsame Ausscheidung von Oestrogenen nach der Geburt zurückzuführen ist. Eine endgültige diesbezügliche Aussage glauben wir jedoch nicht machen zu können.

Auch BREITNER konnte bei seinen Fällen keine etwaigen Beziehungen zwischen Oestrogenausscheidung und Stilleistung der Wöchnerin erkennen.

8. Ist in Fällen von Übertragung das Verhalten der Harnoestrogene ein anderes als bei einer Geburt ad terminum?

EFFKEMANN fand bei zwölf Fällen von echter Übertragung von 12 bis 21 Tagen während dieser Zeit eine erniedrigte Ausscheidung gegenüber der Norm. Die von ihm gefundenen Werte bei einer e c h t e n Übertragung beliefen sich auf 800-2500 ME pro Liter gegenüber Ausscheidungswerten von 8000-40000 ME pro Liter bei nur s c h e i n b a r e r Übertragung.

WENNER dagegen hat auch in Fällen, in denen die Frucht Zeichen der Überreife aufwies, bei der Mutter keine erniedrigten Werte der Oestrogenausscheidung gefunden. Er weist darauf hin, daß man von einem Normalwert für die Follikelhormonausscheidung während der letzten Zeit der Schwangerschaft nicht reden kann.

BREITNER geht bei der Besprechung seiner Ergebnisse über Fälle von Übertragung von sog. Übertragungszeichen aus. Es handelt sich bei ihm also jeweils um überreife Früchte. Auch er kann keinen Zusammenhang zwischen Oestrogenausscheidung und Übertragung erkennen.

Unter unseren Fällen finden sich zwei (Fall 5 und 11), bei denen sog. Übertragungszeichen der Kinder eine Überschreitung des Geburtstermins annehmen lassen. Die Werte der Oestrogenausscheidung bei Fall 5 waren relativ niedrig, die Übertragungszeit betrug 16 Tage. Im Fall 11 belief sich diese auf 19 Tage. Die Oestrogenausscheidung lag durchschnittlich bei 1500 Gamma/24 Std. Die Geburt mußte wegen relativen Mißverhältnisses und primärer Wehenschwäche bei Gesichtslage durch Sectio caesarea beendet werden.

Bei Fall 2 lag angeblich auch eine Übertragung vor. Der errechnete Geburtstermin war Anfang März, die Geburt erfolgte aber erst am 13.4.1955. Die Frucht zeigte keine sog. Übertragungszeichen. Die Oestrogenausscheidung wies während der letzten zwei Wochen vor der Geburt eine deutliche Senkung auf (tiefster Wert 190 Gamma/24 Std. am 12. Tag a.p.). Über den Zusammenhang zwischen der Oestrogenausscheidung und Übertragung können wir demnach auf Grund unserer Untersuchungen auch nichts Bindendes sagen.

III.

ZUSAMMENFASSUNG

Zu Beginn der Arbeit wird nach einer Gegenüberstellung der bisherigen Untersuchungsergebnisse ein Überblick über die zur Zeit angenommene Bedeutung und die Funktion der Oestrogene für die Schwangerschaft, die Geburt und das Wochenbett gegeben.

Es wird heutzutage gefordert, alle Untersuchungen über die Oestrogenausscheidung im Schwangerenurin mit quantitativ-chemischen und auf ihre Zuverlässigkeit geprüften Methoden durchzuführen. Die ermittelten Ausscheidungswerte sollen in Gamma angegeben und auf die Gesamturinmenge von 24 Stunden bezogen werden.

Unsere Untersuchungen wurden mit einem Verfahren durchgeführt, das im wesentlichen dem entspricht, was für die Extraktion von BACHMAN und PETTIT und für die Färbung von COHEN und BATES angegeben wurde Die am Ende des Untersuchungsganges erhaltene farbige Oestrogenlösung wurde mit einem LANGER-Elektrocolorimeter gemessen.

Der Gang der Hydrolyse, Extraktion und Färbung wird beschrieben. Die Zeit für eine Untersuchung beträgt etwa 3-3½ Stunden.

Die Ausscheidung wird in Gamma pro 24 Std. angegeben und umfaßt die Oestron/Oestradiolkomponente der Gesamtoestrogene.

Bei den Angaben über unsere Fälle haben wir uns nach Möglichkeit nach dem von BREITNER angewendeten Schema gerichtet, um Vergleiche zu ermöglichen.

Es wurden insgesamt 187 Bestimmungen bei 12 Frauen durchgeführt. Es handelte sich dabei um Frauen, die in der letzten Zeit der Gravidität unsere Klinik zur Entbindung aufsuchten. Wir konnten zwei Übertragungen, eine Zwillingsschwangerschaft, eine Sectio wegen relativen Mißverhältnisses und einen Abort Mens V beobachten. Alle Werte der Bestimmungen sind in der Ka-

suistik angegeben und zur besseren Veranschaulichung in Einzelkurven aufgezeichnet.

Es wurde zu einer Reihe von Fragen, die noch einer Klärung bedürfen, Stellung genommen, wie es dem Rahmen unserer Untersuchungen entspricht. Kein Untersucher und keine Untersuchergruppe hat unseres Wissens bisher ein wesentlich größeres Untersuchungsmaterial veröffentlicht.

Es sei nun noch eine kurze Zusammenfassung unserer Stellungnahme zu den aufgeworfenen Fragen gegeben:

Die Höhe und das Verhalten der Harnoestrogenausscheidung in den letzten Tagen und Wochen vor der Geburt ist sehr unterschiedlich. Die Gesamtdurchschnittswerte lagen bei unseren Untersuchungen um 1000 Gamma/24 Std. Oestron/Oestradiol. Die Variationsbreite betrug insgesamt zwischen 3100 und 190 Gamma/24 Std. in den letzten Wochen der normalen Schwangerschaft und entspricht damit den Ergebnissen anderer Untersucher. Die größte Schwankungsbreite bei einem Einzelfall lag zwischen 2500 und 335 Gamma/24 Std. Wir konnten keinen "Normwert" der Harnoestrogenausscheidung für das Ende der Gravidität erkennen.

Einen unteren Grenzwert für die Ausscheidung der oestrogenen Steroide im Harn während der normalen Schwangerschaft können wir nicht angeben. Ein von uns beobachteter Fall eines Abortes Mens V läßt jedoch möglicherweise die Vermutung zu, daß ein Oestrogensturz nur insofern eine Gefährdung der Frucht erkennen läßt, als dieser anzeigt, daß die Placenta geschädigt ist. Handelt es sich jedoch um eine primäre Schädigung der Frucht, so soll es nach den Angaben anderer Autoren, was ja auch verständlich ist, bei einem Abort nicht zu einem Oestrogensturz vor Ausstoßung von Frucht und Placenta kommen.

Das Bestehen einer Relation zwischen Wehenbeginn und Hormonausscheidung konnten wir weder belegen noch ablehnen. Das Verhalten der Ausscheidung war unterschiedlich, wenn auch in der Mehrzahl der Fälle eine Senkung in den beiden letzten Tagen vor der Geburt stattfand. Da eine solche Senkung aber auch, wie schon gesagt, zuweilen zu anderen Zeitpunkten der Schwangerschaft zu beobachten ist, läßt diese unseres Erachtens eine klare Voraussage auf den Zeitpunkt der Geburt nicht zu.

Nach unseren Untersuchungen hat es den Anschein, als ob bei einem niedrigen durchschnittlichen Oestrogengehalt des Harns kurze Zeit vor der Geburt eine längere Geburtsdauer zu erwarten ist.

Einen Zusammenhang zwischen der Größe der Placenta, dem Gewicht des Kindes sowie dessen Geschlecht einerseits und den mütterlichen Oestrogenausscheidungswerten im Urin haben wir nicht feststellen können.

In allen unseren Fällen fanden wir im Wochenbett insgesamt einen Abfall der Harnoestrogenausscheidung, der im Beginn des Wochenbettes steiler und später flacher war. Bei einer Wöchnerin beobachteten wir am 2.Tag p.p. noch einmal einen vorübergehenden Anstieg der Harnoestrogene, was auch andere Autoren gesehen haben.

In der Frage, ob ein Verhältnis zwischen der Höhe der Harnoestrogene und einer geminderten Stilleistung der Mutter besteht, wird darauf hingewiesen, daß verminderte Stillfähigkeit verschiedene hormonelle Ursachen haben kann und bei unseren Wöchnerinnen keine klare Relation zwischen der Ausscheidung der oestrogenen Steroide und der Milchsekretion zu beobachten war.

Bei zwei Fällen von Übertragung, bei denen die Kinder sog. Zeichen der Überreife aufwiesen, fanden wir einmal einen gegenüber den anderen Fällen erniedrigten durchschnittlichen Ausscheidungswert und einmal einen etwas höheren Durchschnittswert.

Abschließend möchten wir darauf hinweisen, daß eine endgültige Klärung aller angeschnittenen Fragen der Bedeutung der Oestrogene für Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett auf Grund der Untersuchungsbefunde eines einzelnen Untersuchers oder einer einzelnen Untersuchergruppe unseres Erachtens nicht möglich ist. Wir glauben jedoch, mit dieser unserer Arbeit, die wohl ein relativ großes diesbezügliches Untersuchungsmaterial umfaßt, hierfür einen Beitrag geliefert zu haben.

Am Ende meiner Arbeit möchte ich nicht versäumen, Herrn Professor Dr. med. K. Burger für die freundliche Überlassung des Themas, sowie für seine wertvollen Ratschläge und seine Unterstützung recht herzlich zu danken.

IV.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

ABDERHALDEN, R.:	Vitamine, Hormone, Fermente Urban & Schwarzenberg Berlin, Wien 1944
ALBRECHT, H.:	Münch.med.Wschr. 89, 724 (1942)
ALLAN, E. und E.H.DOISY:	J.Amer.Med.Assoc. 81, 819 (1923) Paris med. 1935 I, 548
AMMON R. und W.DIERSCHERL:	Fermente, Hormone, Vitamine Thieme, Leipzig 1948
ANSELMINO, K.J. und F.HOFFMANN:	Zbl.Gynäk. 1936, 501
BACHMAN, C.	J.biol.Chem. 131, 463 (1939) Am.J.Obstet.Gynec. 42, 599 (1941
BACHMAN, C. und D.S.PETTIT:	J.biol.Chem. 138, 689 (1941)
BAUM, F., E.KREKELER und J.STENGELE:	Klin.Wschr. 35, 85 (1957)
BINDER, A.:	Arch.Gynäk. 168, 545 (1939)
BRADSHAW, T.E.T. und W.E.J.JESSOP:	Endocrinol. 9, 427 (1953)
BREITNER, J.:	Münch.med.Wschr. 1952, 1126
BREITNER, J. und A.EICHSTÄTTER:	Ärztl.Forsch. 10, 457 (1954)
BREITNER, J., A.EICHSTÄTTER und C.BRILMAYER:	Klin.Wschr. 1953, H.31/32
BRINDEAU, A., H.HINGLAIS und M.HINGLAIS:	C.r.Sociol.Biol.Paris 115, 1509 (1934)
	C.r.Sociol.Biol.Paris 115, 1510 (1934)
BURGER, K.:	Lehrbuch der Geburtshilfe 1950 Springer Berlin, Göttingen, Heidelberg
BUSCHBECK, H.:	Mschr.Geburtsh. 104, 363 (1937)

BUTENANDT, A.:	Naturwissensch. 17, 879 (1929) Hoppe-Seylers Z. 191, 127 (1929)
BUTENANDT, A. und H.HOFSTETTER:	Z.physiol.Chem. 259, 222 (1939)
CAFFIER, R.:	Zbl.Gynäk. 62, 1024 (1938)
CAFFIER, R. und E.SIRRY-ÖZKYAALP:	Arch.Gynäk. 166, 233 (1938) Zbl.Gynäk. 1942, 1353
CLAUBERG, C.:	Zbl.Gynäk. 1938, 1039 Med.Welt 1934, 477
COHEN, H. und R.W.BATES:	J.clin.Endocrinol. 7, 701 (1947) Endocrinol. 45, 86 (1949)
COHEN, S.L. und G.F.MARRIAN:	Biochem.Z. 29, 1577 (1935)
COHEN, S.L., A.D.ODELL und G.F.MARRIAN:	Biochem.Z. 30, 2250 (1936)
COHEN, S.L., G.F.MARRIAN und M.WATSON:	Lancet 1, 674 (1935)
CRETIN, E.S. und A.L.HAINES:	Endocrinol. 56, 461 (1955)
DEVIS, R. und M.DEVIS:	C.r.Sociol.Biol.Paris 140, 1090 (1946)
DICZFALUSY, E.:	Geburtsh.u.Frauenheilk. 13, 14 (1953)
DINGEMANSE, E., de JONGH, KOBER und LAQUEUR:	Dtsch.med.Wschr. 56, 301 (1930)
DINGEMANSE, E., E.LAQUEUR und O.MÜHLBOCK:	Mschr.Geburtsh.Gynäk. 109, 37 (1939)
DOISY, E.A., C.D.VEELER und S.A.THAYER:	Am.J.Physiol. 90, 329 (1929)
DONNET, V.:	C.r.Sociol.Biol.Paris 121, 65 (1936)
DRUCKREY, B. und H.BACHMANN:	Zbl.Gynäk. 1937, 1091
EFFKEMANN, G.:	Zbl.Gynäk. 1941, 338
EICHENBERGER, E.:	Gynäk.(Basel) 128, 22 (1949)
EICHENBERGER, E. und K.HOFMANN:	Gynäk. (Basel) 133, (1952)
EICHENBERGER, E. und O.KÄSER:	Gynäk.(Basel) 127, 255 (1949)

FAUVET, E.:	Zbl.Gynäk. 1941, 1566 Zbl.Gynäk. 1947, 244 Arch.Gynäk. 170, 244 (1940) Klin.Wschr. 15, 1357 (1936) Med.Klin. 1952, 244
FROEWIS, J.:	Zbl.Gynäk. 1947, 225
GARDNER, W., E.T.GOMEZ und G.W.TURNER:	Am.J.Physiol. 112, 673 (1935)
GLIMM, E. und F.WADEHN:	Biochem.Z. 243, 97 (1931)
GRAVES:	Female Sex Hormonology Philadelphia, zit.n.K.Burger
HAIN, A.M.:	Am.J.Endocrinol. 2, 104 (1940)
HART, G.H. und H.H.COLE:	Am.J.Physiol. 116, 467 (1937)
HEROLD, L.:	Zbl.Gynäk. 1938, 155
HEROLD, L. und G.EFFKEMANN:	Arch.Gynäk. 163, 65 (1931)
JAYLE, M.F., O.CREPY und O.JUDAS:	Bull.Soc.Biol. 25, 301 (1943)
KALKSCHMIDT, W.:	Arch.Gynäk. 183, 542 (1953)
KALKSCHMIDT, W. und E.OLBRICHT:	Geburtsh.u.Frauenheilk. 14, 265 (1954)
KÄSER, O. und E.EICHENBERGER:	Gynäk.(Basel) 127, 114 (1949)
KASTENDIEK, H.:	Zbl.Gynäk. 1938, 36
KNEER, M.:	Arch.Gynäk. 170, 493 (1940)
KOBER, S.:	Biochem.Z. 239, 209 (1931)
KOLLER, Th. und F.LEUTHARDT:	Schweiz.med.Wschr. 1941, 362 Zbl.Gynäk. 1941, 1972 Zbl.Gynäk. 1942, 6
KRAUL, L. und St.SIMON:	Wien.klin.Wschr. 1934 II, 1505
LEHMANN, G.:	Zbl.Gynäk. 1938, 50 Zbl.Gynäk. 1938, 2785 Zbl.Gynäk. 1939, 199 Münch.med.Wschr. 46, 1781 (1938)

LEUTHARDT, F. und Th.KOLLER:	Mschr.Geburtsh. 118, 1 (1944)
MALLOW, S.:	Arch.Gynäk. 172, 601 (1942)
MEYER, W.:	Dissertation Königsberg 1937
MÜHLBOCK, O.:	Acta brevia neer.Physiol. 11, 190 (1941)
NIEDERHOFER, M. und N.PUCK:	Med.Klin. 1953, 72
NAGEL, M. und H.BACHMANN:	Zbl.Gynäk. 1939, 598
OBERSTE-LEHN, H.:	Zbl.f.Haut.u.Geschl.80, 1 (1952)
PINCUS, G.:	Vitamines and Hormones I, 293 (1949)
PINCUS, G., P.WHEELER, G.YOUNG und P.A.ZAHL:	J.biol.Chem. 116, 253 (1936)
PINCUS, G. und P.A.ZAHL:	J.Gen.Physiol. 79, 139 (1937)
PONTIUS, D.:	Klin.Wschr. 31, 1010 (1953)
REYNOLDS, A.J.:	Am.J.Obstet. 29, 630 (1935)
ROBINSON, DATROW und JEFFCOATE:	Brit.med.J. 1935, 3875, 799
ROBSON, J.M.:	J.of Physiol. 79, 139 (1933)
ROBSON, J.M., T.N.MAC GREGOR, R.E.ILLINGWORTH und N.STEERE:	Brit.med.J. 1934, 3828, 888
ROSENKRANZ, N.:	Arch.Gynäk. 168, 51 (1939)
RUNGE, H. und C.CLAUSNITZER:	Zbl.Gynäk. 1932, 2450
RUNGE, H. und K.DIETHELM:	Zbl.Gynäk. 1933, 2472
RUNGE, H., H.HARTMANN und K.SIEVERS:	Arch.Gynäk. 168, 608 (1932)
RUPP, H.:	Zbl.Gynäk. 1941, 1893
SALTER, W.T., F.D.HUMM und M.J.OESTERLING:	J.clin.Endocrinol. 8, 67 (1948)
SCHACHTER, M.:	Clin.y Labor 31, 421 (1941)
SCHMULOVITZ, M.J. und H.B.WYLIE:	J.Lab.a.Clin.Med. 27, 210 (1935)
SCHOELLER, W., M.DOHRN und W.HOHLWEG:	Naturwissensch. 28, 532 (1940)

SCHÜRGER, S.:	Zbl.Gynäk. 1939, 207
SIEBKE, H.:	Zbl.Gynäk. 1929, 2450 Zbl.Gynäk. 1930, 1601 Zbl.Gynäk. 1930, 1734 Zbl.Gynäk. 1934, 264 Arch.Gynäk. 156, 317 (1934)
SIEVERS, K. und H.SCHENZ	Zbl.Gynäk. 1940, 1522
SILVER, M.J.:	J.Endocrinol. 10, 17 (1953)
SMITH und SMITH:	Amer.J.Physiol. 39, 405 (1940)
STIMMEL, B.F.:	J.Biol.Chem. 175, 73 (1946)
STREIT, K.:	Zbl.Gynäk. 1938, 1252
SUTRO, S.F. und E.POMERANTZ:	Arch.Surg. 38, 992 (1939)
SZEGO, C.M. und L.T.SAMUELS:	J.biol.Chem. 151, 587 (1943)
TAPFER, S.:	Arch.Gynäk. 169, 435 (1937) Arch.Gynäk. 170, 68 (1940)
TALBOT, N.B. et al.:	J.biol.Chem. 134, 319 (1940)
TSCHAIKOWSKY, W.:	Zbl.Gynäk. 1932, 395
TSUTSULOPULOS, G.:	Arch.Gynäk. 167, 403 (1938)
VARANGOT, J.:	C.r.Sociol.Biol.Paris 131, 1027 (1939)
VENNING, E.H.:	Obstet.Surv.Balti. 3, 661 (1948)
VENNING, E.H., HARKNESS, EVELYN und BROWN:	J.biol.Chem. 120, 225 (1937)
WAEGELI, N.:	Rev.med.Suisse Rom 53, 827 (1933)
WALAAS, O.:	Acta endocrinol.(Copenh.) 16, 175 (1952)
WATTENWYL, H. und H.WESPI:	Mschr.Geburtsh. 119, 57 (1945)
WAGENEN, V.:	zit.nach H.Martius: Lehrbuch d.Geburtsh.
WENNER, R.:	Zbl.Gynäk. 1941, 268 Zbl.Gynäk. 1941, 2075

WENNER, R. und H.JOEL: Lancet 1939 II, 688

WIEGAND, K.: Zbl.Gynäk. 1937, 1887

WINTERSTEINER, A., H.SCHWENK und T.H.WHITMAN: Proc.Soc.Exp.Biol.a.Med. 32, 1087 (1935)

WOBKER, P.: Zbl.Gynäk. 1940, 907

ZONDEK, B.: Klin.Wschr. 5, 1218 (1926)

LEBENSLAUF

Am 8. November 1928 wurde ich als zweiter Sohn des Oberstudiendirektors Karl Heinrich K r e k e l e r und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Setterie in Minden in Westfalen geboren.

Von 1935 bis 1939 besuchte ich die Volksschule und anschließend die Oberschule in Gladbeck/Westf., später in Dortmund. Im Januar 1944 wurde ich Luftwaffenhelfer und später zur Flak übernommen.

Im Jahre 1947 konnte ich den Schulunterricht wieder aufnehmen und bestand Ostern 1950 die Reifeprüfung am Leopoldinum in Detmold/Lippe.

Zum Wintersemester 1950/51 wurde ich an der Universität Würzburg immatrikuliert, wo ich nach fünf vorklinischen Semestern im Frühjahr 1953 das Physikum und nach weiteren sechs klinischen Semestern im Herbst 1956 das Staatsexamen bestand.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich diese Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Hans Krekeler

RUDOLF BAEHR DRUCK- UND WERBETECHNIK
WÜRZBURG POLOPPSTEINSTR. 3